
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



Том XXXIV, № 3

МАЙ—ИЮНЬ



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. Дюнесов, К. Х. Кекчеев,
Х. С. Коштоянц, Н. И. Михельсон, Л. А. Орбели, И. П. Разенков,
А. В. Тонких, В. А. Энгельгардт

Имб. 18.

О ВЗАИМООТНОШЕНИИ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ ПИЩЕВОГО УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА

СООБЩЕНИЕ I. СЕРДЕЧНЫЙ КОМПОНЕНТ ПИЩЕВЫХ УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ У СОБАК

Б. В. Павлов и Н. А. Шустин

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

Поступило 18 V 1946

Сердце, как известно, является одним из реактивнейших органов, быстро изменяющим свою деятельность под влиянием различных внутренних и внешних факторов. Естественно, что во время действия условного и безусловного раздражителей, наряду с секреторной и двигательной реакциями, должны происходить изменения в сердечной деятельности.

Еще на заре возникновения и развития учения об условных рефлексах И. П. Павлов считал, что слюнная железа — „орган, повидимому, с очень незначительной физиологической ролью... станет классическим объектом“ исследования. И в действительности, изолированное исследование слюнных пищевых условных рефлексов дало возможность И. П. Павлову и его многочисленным ученикам установить основные закономерности функций коры больших полушарий головного мозга. Но несомненно, что параллельное исследование, наряду со слюноотделением, двигательного, дыхательного и особенно сердечного компонентов пищевых условных рефлексов поможет глубже познать природу условнорефлекторных механизмов и даст возможность уточнить наши знания о взаимоотношениях между корой головного мозга и нижележащими отделами центральной нервной системы.

Дыхательный компонент пищевых условных рефлексов у собак был исследован Афанасьевым (1913) и другими авторами школы В. М. Бехтерева (1926), Кряжевым (Kriaschew, 1931), Анохиным (1933), Балакиным (1935), Васильевым (1945). В настоящей работе нами была поставлена задача выяснить динамику другого вегетативного компонента пищевых условных рефлексов — сердечного компонента.

Рядом исследователей была доказана возможность условнорефлекторной регуляции сердечной деятельности как у человека, так и у животных. Красногорский (1939) получал у детей условнорефлекторную тахикардию, пользуясь в качестве безусловного раздражителя слабым электрическим током, и условнорефлекторную брадикардию, применяя в качестве безусловного раздражителя надавливание на глазные яблоки (вызывание окуло-кардиального рефлекса). Сердечные условные рефлексы у детей были выработаны также Гарцштейн (1934), Котляревским (1940) и другими исследователями. Котляревскому (1941) удалось

выработать условные рефлексы на сердце лягушки и записывать кардиограмму при выведении сердца под кожу. В лаборатории К. М. Быкова (1944) Деловым, Петровой, Самариным и другими условные кардиальные связи были установлены при помощи электрокардиографической методики путем сочетания внешних раздражителей с применением различных фармакологических веществ (морфий, нитроглицерин, строфантин и ацетилхолин).

Наряду с этими специальными исследованиями условных сердечных рефлексов многие авторы, работавшие по различным вопросам высшей нервной деятельности, отмечали изменения в сердечной деятельности при действии условных раздражителей, обычно пользуясь методикой выведения сонной артерии в кожный лоскут (Kriashev, 1931; Долин, 1940, и др.). Однако специального исследования сердечного компонента пищевых-условных рефлексов у собак до сих пор не было произведено.

МЕТОДИКА

Работа была произведена на 9 собаках разных типов нервной системы в 1940—1941 гг.

Наблюдения за изменением сердечной деятельности производились систематически при постановке обычных опытов по условным рефлексам в звукопроницаемой камере.

Часть экспериментов была произведена при помощи специального кардиографа. Толчки сердца, вызывая колебания воздуха в кардиографе, передавались при помощи резиновой трубки из камеры к мареевской капсуле и записывались на кимографической ленте. Однако частые движения собаки, ее дыхательные экскурсии и перемены в положении тела искажали кардиограмму, а иногда и вовсе прекращали запись сердечных сокращений. В связи с этим пришлось перейти к аускультативной методике. Специально приспособленный нами фонендоскоп при помощи менделеевской замазки прикреплялся к месту наибольшего сердечного толчка и для более прочной фиксации привязывался тесемками. От фонендоскопа две резиновые трубки были выведены из камеры к столу экспериментатора. В течение всего опыта сидящий рядом с экспериментатором помощник регистрировал частоту сердечных сокращений. Отметки делались за каждые 15 секунд. Подсчет количества сердечных сокращений делался в течение одной минуты непосредственно перед раздражением, затем во время изолированного действия условного раздражителя, при совместном действии условного и безусловного раздражителей, во время действия одного безусловного раздражителя (тотчас после выключения условного раздражителя) и, наконец, в течение всего интервала после окончания еды.

Применявшиеся условные раздражители были адресованы к разным анализаторам (зрительному, кожному, слуховому). Условные раздражители у каждой собаки всегда применялись в определенной последовательности с интервалом в 6 минут. Изолированное действие условных раздражителей у 8 собак длилось 20 секунд (у собаки Малыш — 30 секунд), совместное действие условного с безусловным раздражителем — 30 секунд. У 6 собак применялся следующий стереотип условных раздражителей: звонок, свет, метроном — 120 ударов в 1 минуту (M_{120} , положительный), метроном — 60 ударов в 1 минуту (M_{60} , дифференцировка), звонок, касалка (7 прикосновений за 20 секунд). У двух других собак применялся несколько модифицированный стереотип: звонок, свет, бульканье + свет (условный тормоз), касалка, метроном — 120 ударов в 1 минуту (положительный), метроном — 60 ударов в 1 минуту (дифференцировка), звонок. Наконец у одной собаки применялся совершенно иной стереотип: звонок, касалка на левом плече, касалка на правом плече, касалка на груди (дифференцировка), касалка на левом бедре, касалка на правом бедре, метроном — 120 ударов в 1 минуту. В качестве безусловного раздражителя служило пищевое подкрепление влажным мясо-сахарным порошком.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Наши опыты показали, что процесс еды у всех собак, независимо от применения внешних раздражителей, всегда сопровождается учащением сердцебиений. Это дало основание предположить, что сочетание различных внешних раздражителей с пищевым подкреплением, помимо секреторного слюноотделительного эффекта, должно привести к условно-рефлекторной тахикардии. Эксперименты подтвердили это предположение. После нескольких сочетаний внешних раздражителей с едой мясо-сахар-

ного порошка, наряду с выработкой слюнных условных рефлексов, изолированное применение этих раздражителей у всех подопытных собак приводило к значительному учащению сердечных сокращений. С увеличением количества применений условного раздражителя и параллельным укреплением условного слюнного рефлекса частота сердечных сокращений постепенно возрастала и, дойдя до известного уровня, стабилизировалась в определенных пределах (табл. 1 и рис. 1). Необходимо отметить, что сами по себе впервые применяемые внешние раздражители (особенно сильные) могут вызвать вместе с ориентировочной реакцией изменение сердечного ритма. Однако при дальнейшем применении условного раздражителя ориентировочная реакция не вызывала изменения в сердечной деятельности.

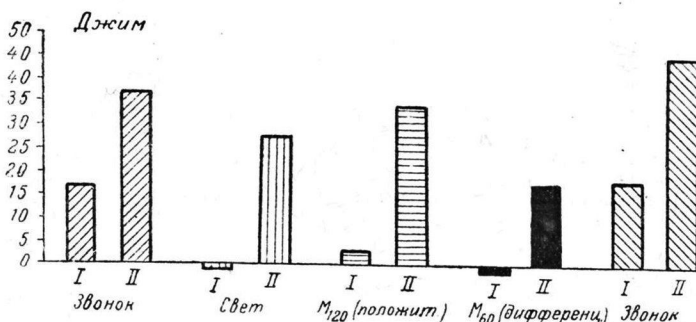


Рис. 1. Условнорефлекторное учащение сердечных сокращений (в % к исходной величине) в начале выработки пищевых условных рефлексов (I) и после их укрепления (II).

Опыты показали, что, несмотря на применение трех различных стереотипов условных раздражителей и некоторые особенности в изменении сердечной деятельности, повидимому связанные с типом нервной системы собак, можно отметить общую для всех подопытных животных закономерность в отношении изменений частоты сердечных сокращений, а именно: изолированно действующий положительный условный раздражитель вызывает определенное учащение сердечных сокращений; во время совместного действия условного раздражителя с безусловным частота сердечных сокращений достигает максимума; с выключением условного раздражителя при продолжающейся еще еде сердечные сокращения начинают урежаться и через $1\frac{1}{2}$ —3 минуты по прекращении еды приходят к исходной норме (рис. 2—5). Таким образом, сердечный компонент пищевых условных рефлексов проходит во время опыта те же стадии, что и слюноотделительная секреторная деятельность.

Полученные данные дают основание предположить, что раздражительный процесс из коры головного мозга иррадирует на вегетативные центры и через симпатическую и парасимпатическую нервную систему ведет к изменению сердечной деятельности.

Рис. 2—5 иллюстрируют изменения сердечной деятельности у собак разных типов нервной системы при применении трех стереотипов условных раздражителей.

Как видно из приведенных рисунков, во время действия отрицательных условных раздражителей (дифференцировка, условный тормоз) частота сердечных сокращений большей частью также увеличивается, хотя это учащение не столь значительно, как при действии сильных положительных условных раздражителей. В ряде случаев при действии отрицательных условных раздражителей сердечная деятельность урежа-

Таблица 1

Величина условно-рефлекторного учащения сердечных сокращений в начале выработки слюнных пищевых условных рефлексов и после их укрепления (средние данные)

№№ пп	Раздражители	Джим				Барсук			
		в начале выработки		при укреплении		в начале выработки		при укреплении	
		количество применений раздражителей (в ‰)	учащение сердечных сокращений (в ‰)	количество применений раздражителей (в ‰)	учащение сердечных сокращений (в ‰)	количество применений раздражителей (в ‰)	учащение сердечных сокращений (в ‰)	количество применений раздражителей (в ‰)	учащение сердечных сокращений (в ‰)
1	Звонок	64—81	17.2	215—375	38.2	85—144	20.2	345—539	19.7
2	Свет	40—49	—0.6	118—199	28.0	51—81	5.1	192—286	6.8
3	Бульканье + свет (условный тормоз)	—	—	20—98	11.9	—	—	45—139	15.4
4	Касалка	—	—	71—147	37.8	—	—	103—195	17.1
5	M ₁₂₀	19—28	2.8	96—167	35.4	19—49	13.0	155—249	31.1
6	M ₈₀ (дифференцировка)	5—13	—0.4	79—156	18.1	2—31	4.2	133—227	14.9
7	Звонок	65—82	18.3	216—376	46.3	86—145	34.5	346—540	39.9

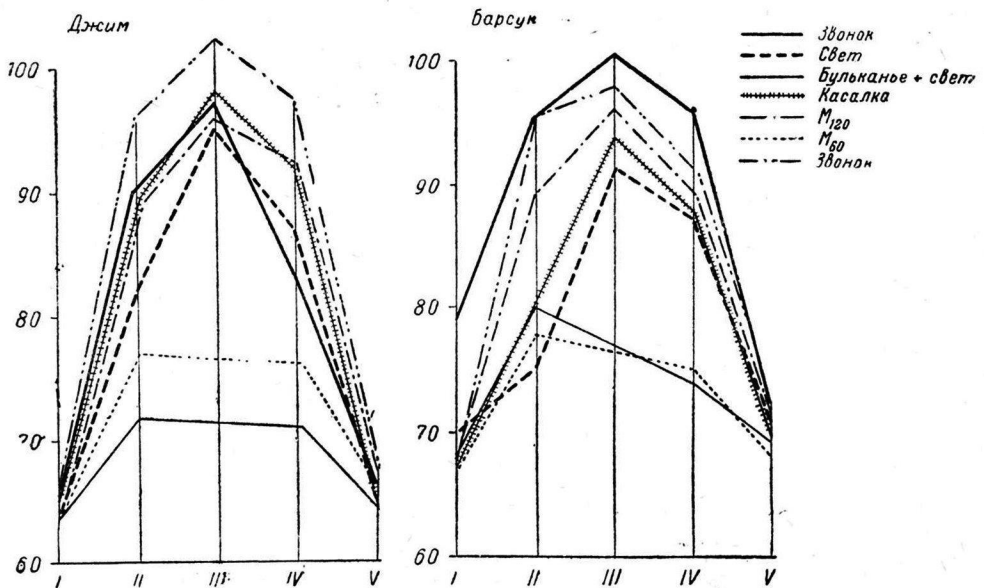


Рис. 2. Динамика изменений сердечных сокращений во время проведения опытов (средние данные).

I — непосредственно перед условным раздражением; II — во время действия условного раздражения; III — при совместном действии условного и безусловного раздражителей; IV — тотчас после выключения условного раздражителя (при продолжающейся еде); V — спустя 2 минуты после окончания еды. Опыты № 101 6 II 1941 — № 178 8 VI 1941 (собака Джим); опыты № 164 5 VI 1941 — № 259 11 VI 1941 (собака Барсук).

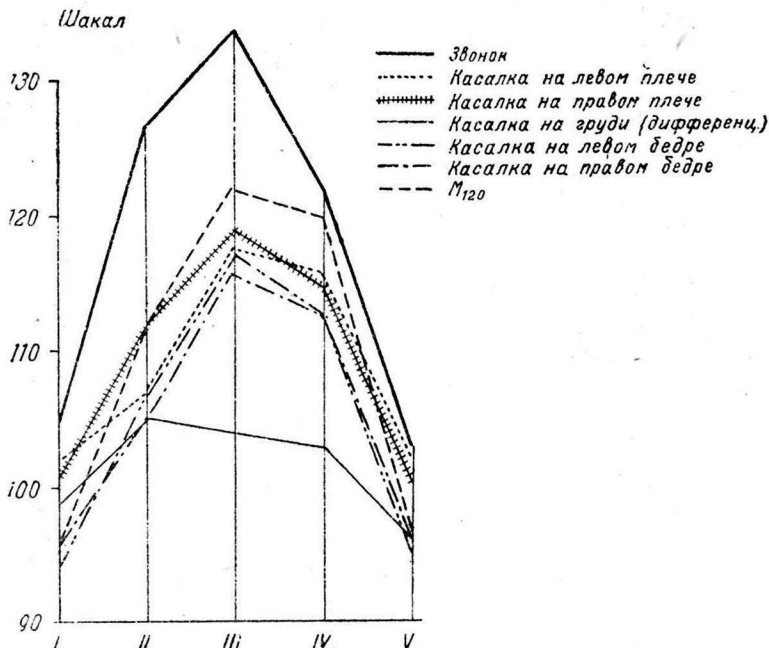


Рис. 3. То же, что на рис. 2 (собака Шакал). Опыты № 38 24 II 1940 — № 77 4 IV 1941.

лась. У некоторых собак (Пойнтер, Барсук, Шакал, Фокс) учащение сердечной деятельности при действии отрицательных условных раздражителей совпадает или даже несколько превышает учащение, вызываемое

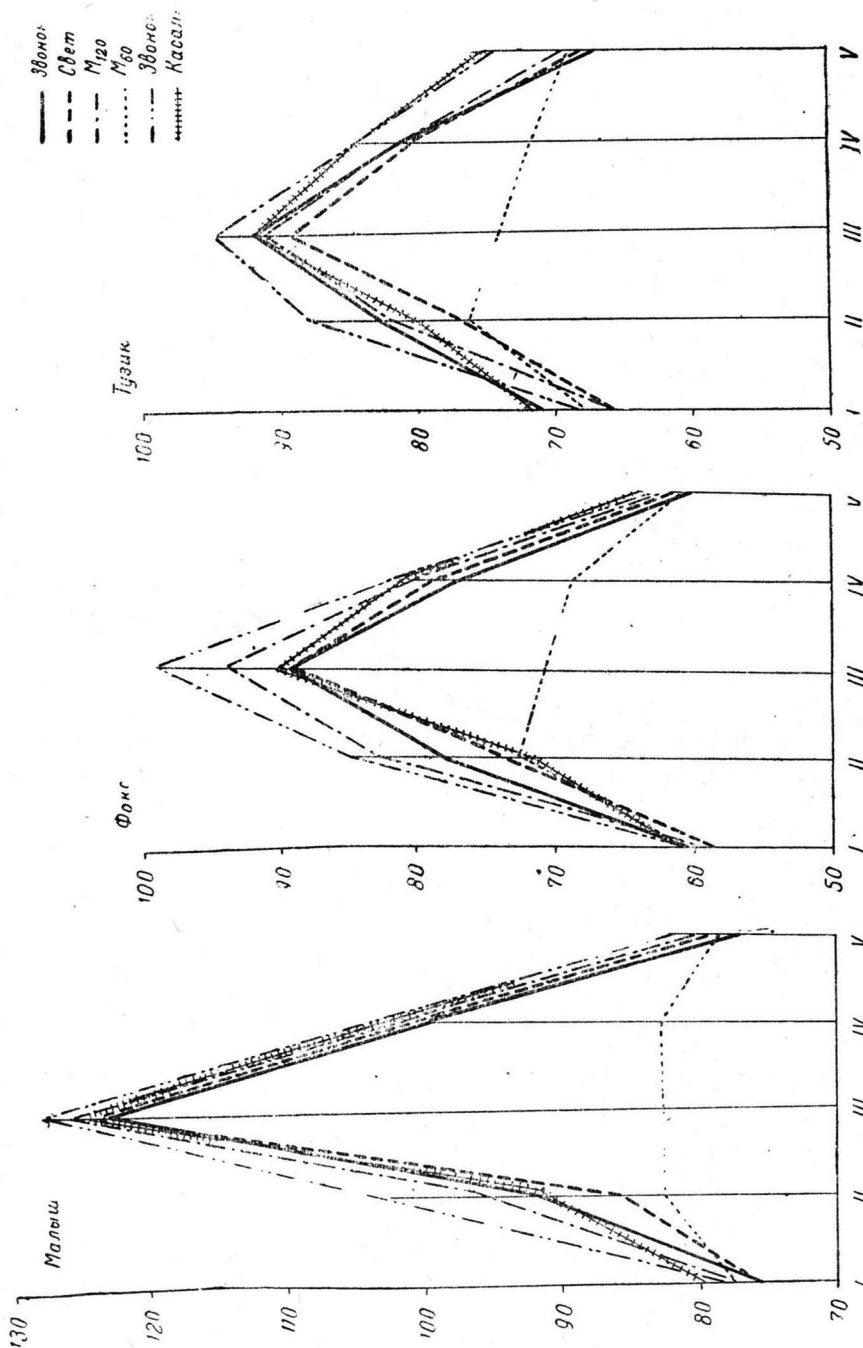


Рис. 4. То же, что на рис. 2 (собаки Малеши, Фокс, Тузик).

действием слабых положительных раздражителей, а у одной собаки очень слабого типа нервной системы (Азик) даже превышает частоту сердечных сокращений, наступающую при действии сильных раздражи-

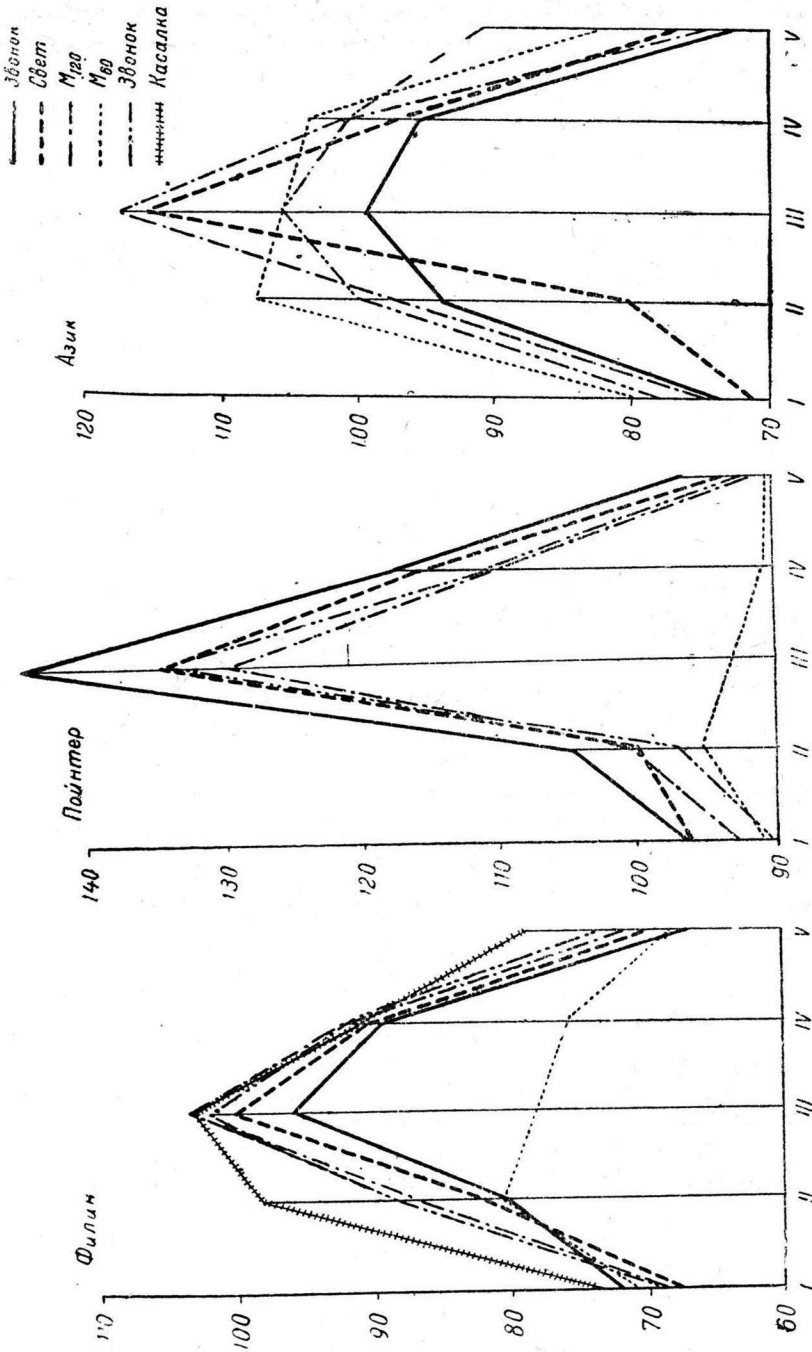


Рис. 5. То же, что на рис. 2 (собаки Филин, Поjнтер, Азик).

телей. Частота сердечных сокращений обычно начинает снижаться сразу же после выключения отрицательного условного раздражителя и спустя 2 минуты в большинстве случаев достигает исходного уровня.)

Необходимо отметить, что у некоторых собак наблюдалось более значительное учащение сердечного ритма на положительный условный раздражитель, непосредственно следующий в стереотипе за отрицатель-

ным раздражителем (дифференцировкой, условным тормозом), в то время как в отношении условного слюноотделения наблюдалось последовательное торможение.

Характерно, что при действии положительных условных раздражителей изменение частоты сердечных сокращений в общем соответствовало изменению величины секреторной реакции, в то время как реакция

Таблица 2

Условнорефлекторное учащение сердечных сокращений при действии различных внешних раздражителей (в % к исходной величине)

№№ п/п.	Собаки Раздражители									
		Барсук	Джим	Шакал	Малыш	Фокс	Тузик	Филин	Пойнтер	Азик
1	Звонок	19.7	38.2	20.4	20.0	28.9	16.8	11.4	8.6	27.0
2	Свет	6.8	28.0	—	13.1	26.3	17.3	20.0	4.0	12.7
3	Бульканье + свет (условный тормоз)	15.4	11.9	—	—	—	—	—	—	—
4	M ₁₂₀	31.1	35.4	16.9	22.2	37.6	24.2	24.2	8.2	31.6
5	M ₆₀ (дифференцировка)	14.9	18.1	—	7.8	19.6	12.4	13.5	4.7	35.0
6	Звонок	39.9	46.3	—	30.9	39.1	28.5	27.6	6.8	28.2
7	Касалка на левом bedре	17.1	37.8	13.0	14.6	18.5	12.2	32.3	—	—
8	Касалка на правом bedре	—	—	10.0	—	—	—	—	—	—
9	Касалка на груди (дифференцировка)	—	—	5.8	—	—	—	—	—	—
10	Касалка на левом плече	—	—	5.0	—	—	—	—	—	—
11	Касалка на правом плече	—	—	10.0	—	—	—	—	—	—

со стороны сердца при действии отрицательных раздражителей часто не соответствовала изменением условного слюноотделения. Слюнный условный рефлекс при действии отрицательных раздражителей (дифференцировка, условный тормоз) часто бывал равен нулю, тогда как ритм сердечной деятельности учащался или урежался.

Нам кажется, что в этих фактах ответных реакций сердца на отрицательные раздражители еще раз находит себе подтверждение представление Л. А. Орбели (1938) о двойной природе действия раздражителей, падающих на центральную нервную систему и об интегративной деятельности коры больших полушарий головного мозга.

Из приводимой табл. 2 видно, что правило силы условных раздражителей, установленное школой И. П. Павлова в отношении слюнных условных рефлексов, имеет место и в отношении условно-рефлекторного учащения сердечной деятельности. У большинства подопытных собак сильные раздражители (звонок, метроном) вызывали значительно большее учащение сердечной деятельности, чем слабые (свет, касалка). Только у двух собак из 9 (Тузик, Филин) не наблюдалось существенных различий в частоте сердечных сокращений при действии сильных и слабых раздражителей.

Типологические особенности нервной системы собак некоторым образом сказываются на условных пищевых сердечных рефлексах. У собак сильного, уравновешенного типа нервной системы (Барсук.

Малыш, Фокс) во время действия положительных условных раздражителей на сердце наблюдалось наиболее отчетливо наличие силовых отношений — учащение сердечных сокращений находилось в прямой зависимости от силы раздражителей. Отрицательные раздражители у этих собак большей частью вызывали сравнительно небольшое учащение сердечных сокращений. У собаки неуравновешенного типа с преобладанием раздражительного процесса (Джим) как сильные, так и слабые условные раздражители вызывали резкое учащение сердечных сокращений и относительно небольшое учащение во время действия отрицательных условных раздражителей. У одной собаки очень слабого типа (Азик) дифференцировка M_{60} вызывала сильное учащение сердечной деятельности, превосходившее действие самых сильных раздражителей.

Полученные данные еще не позволяют сделать окончательных выводов относительно зависимости условнорефлекторных изменений сердечной деятельности от типа нервной системы собак. Постановка специальных экспериментов на собаках разных типов нервной системы может быть даст возможность использовать сердечный компонент пищевых условных рефлексов в качестве одного из тестов при определении типов нервной системы.

На нескольких собаках были произведены опыты с угашением пищевых условных рефлексов. При прерывистом и непрерывном угашении условных рефлексов параллельно с угасанием слюнной секреторной реакции наблюдалось угасание сердечного компонента пищевых рефлексов, причем в ряде случаев сердечный условный компонент угасался раньше слюнного. Частота сердечных сокращений по мере угасания слюнного условного рефлекса уменьшалась и через некоторое время приходила к исходной норме и при дальнейшем действии раздражителя оставалась почти неизменной. В последующие опытные дни с восстановлением угашенного секреторного рефлекса восстанавливалась и прежняя сердечная реакция.

Применение условных раздражителей в обратном порядке по сравнению с обычным стереотипом на собаке сильного уравновешенного типа (Барсук) не изменило силовых отношений условных раздражителей ни в секреторной реакции, ни в сердечной деятельности. На сильные положительные условные раздражители, как обычно, получался максимальный секреторный эффект и максимальное учащение сердечной деятельности. Отрицательные условные раздражители вызывали свои обычные секреторный и сердечный эффекты.

Проведенные эксперименты показали, что сердечная деятельность быстро реагирует на различные изменения во внешней среде. Появление сердечного компонента пищевых условных рефлексов обычно предшествует возникновению слюнной условно-секреторной реакции: учащение сердечных сокращений регистрируется во времени раньше, чем слюноотделительная реакция. Образующие на различные внешние раздражители сердечные условнорефлекторные связи могут таким образом служить дополнительным показателем процессов, происходящих в коре головного мозга и нижележащих отделах центральной нервной системы. Параллельное исследование пищевых условных рефлексов и их сердечного компонента даст возможность уточнить ряд неясных вопросов высшей нервной деятельности.

ВЫВОДЫ

1. Акт еды вызывает у собак значительное увеличение числа сердечных сокращений. На основе безусловной пищевой тахикардии могут быть легко образованы пищевые сердечные условные рефлексы (в виде

учащения сердечных сокращений) на различные внешние раздражители, действующие на зрительный, слуховой и кожный анализаторы.

2. Динамика сердечной деятельности во время опыта у разных собак стереотипна: при изолированном действии положительного условного раздражителя наступает условнорефлекторное учащение сердечных сокращений, достигающее максимума при совместном действии условного и безусловного раздражителей. С выключением условного раздражителя и прекращением еды сердечная деятельность постепенно приходит к норме.

3. Отрицательные условные раздражители (дифференцировка, условный тормоз) вызывают относительно небольшое учащение или урежение сердечных сокращений, не исключая даже тех случаев, когда секреторный эффект равен нулю.

5. Сердечный условный рефлекс, являясь компонентом сложного пищевого условного рефлекса, в основном подчинен тем же закономерностям, что и слюнный условный рефлекс. В частности, правило физической силы условных раздражителей в большинстве случаев распространяется также и на сердечный компонент пищевых условных рефлексов. Сердечный условный рефлекс угашается параллельно с угашением слюнного пищевого условного рефлекса или даже несколько ранее его.

5. При одновременном исследовании реакции слюнной железы и сердца на применяемые условные раздражители сердечный компонент пищевых условных рефлексов обычно появляется во времени раньше, чем условно-секреторный эффект.

6. Условнорефлекторное изменение сердечной деятельности находится в некоторой зависимости от типа нервной системы животного. Типологические особенности наиболее четко проявляются при сравнении двух крайних типов собак — сильного и слабого.

7. Условный сердечный рефлекс, являясь компонентом пищевых условных рефлексов, может, наряду с двигательным и дыхательным компонентами, служить дополнительным показателем процессов, протекающих в коре головного мозга, и отчасти характеризовать взаимоотношения между корой и нижележащими отделами центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Анохин П. К., Физиолог. журн. СССР, 16, № 5, 1, 1933.
 Афанасьев Н. И. Материалы к изучению функций лобных долей. Диссертация, СПб., 1913.
 Балакин С., сб. „Проблема центра и периферии в физиологии нервной деятельности“, 379, 1935.
 Бехтерев В. М. Общие основы рефлексологии человека. 178, 1926.
 Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. 42, 1944.
 Васильев М. Ф., Тр. Физиолог. лабор. им. И. П. Павлова, 12, № 2, 214, 1945.
 Гардштейн Н. Г., сб. „На пути изучения высших форм нейродинамики ребенка“, 245, 1934.
 Долин А. О., Тезисы докл. VII совещ. по физиолог. пробл., 27, 1940.
 Котляревский Л. И., сб. „Опыт систематического экспериментального исследования онтогенетического развития корковой динамики человека“, 197, 1940; Тезисы докл. IX совещ. по физиолог. пробл., 49, 1941.
 Красногорский Н. И. Развитие учения о физиологической деятельности мозга у детей. 124, 1939.
 Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. 71, 1938.
 Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности. 20, 1938.
 Kriaschew W. J., Pflüg. Arch., 228, 295, 1931.

ВЫРАБОТКА УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ НА ИЗМЕНЕНИЕ МОТОРНОЙ ХРОНАКСИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗДРАЖЕНИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА¹

В. Д. Дмитриев

Сектор физиологии центральной нервной системы Института по изучению мозга им. В. М. Бехтерева, Ленинград

Поступило 19 III 1940

По данным Laricque (1923), субординационный центр у млекопитающих локализуется в красном ядре и тонически влияет на изменение хронаксии периферического нерва. Со времени постановки Laricque (1923) вопроса о субординационной хронаксии, в этой области проделано множество исследований. В частности, рядом экспериментаторов было показано, что у высших животных кора большого мозга также может оказывать субординационное влияние на хронаксию нервов и мышц.

Рафики (1937) при одностороннем удалении коры головного мозга у нескольких собак и у одной кошки наблюдал укорочение хронаксии экстензоров и удлинение хронаксии флексоров. Вул и Конигов (1937) в опытах на кроликах показали, что хронаксия седалищного нерва не изменяется после перерезки его ствола в проксимальной части. Авторы считают, что полученный ими факт противоречит учению Laricque о субординационной хронаксии.

В связи с изучением роли коры большого мозга в компенсационных явлениях после тех или иных операций у собак и роли переднего мозга в таких же явлениях у птиц, были проведены исследования субординационной хронаксии в лаборатории проф. Э. А. Асратяна. Так, исследования Барсегян (1940) показали, что удаление коры одного полушария большого мозга у собак вызывает очень незначительные сдвиги хронаксии *n. n. tibialis* и *peronei*. Большие изменения как в сторону удлинения, так и в сторону укорочения происходят в хронаксии рефлексов, вызванных при раздражении нервов конечностей на стороне, противоположной удаленному участку коры. Хронаксия же рефлексов, вызванных при раздражении нервов конечностей на стороне мозговой операции, изменяется только в первый период после операции, а затем приходит к норме.

Дмитриевым (1939) отмечено удлинение хронаксии периферического нерва после удаления полушарий головного мозга и половинной перерезки спинного мозга у голубей, а также постепенное восстановление хронаксии до исходного уровня через $1\frac{1}{2}$ —2 месяца после наступления явлений компенсации.

¹ Доложено на сессии Института по изучению мозга им. В. М. Бехтерева 6 июня 1939 г.

Жуков и Харитонов (1935), при наддуральном холодом блоке (по Trendelenburg) спинного мозга и охлаждении двигательной зоны коры головного мозга, наблюдали явные изменения хронаксии флексоров и экстензоров. Авторы отмечают, что в начале холодом блока хронаксия мышц как флексоров, так и экстензоров на стороне охлаждения нарастает, причем изменения хронаксии флексоров наступают раньше, чем экстензоров.

Эти исследования говорят о том, что не только красное ядро является субординационным центром, но что кора большого мозга у млекопитающих и передний мозг у птиц также являются высшими субординационными органами (Асратян, 1939; Уфлянд, 1938, и др.).

Все эти исследования, задачей которых было изучение влияния верхних этажей центральной нервной системы на хронаксию периферических образований, связаны с оперативным вмешательством. А между тем хирургическое вмешательство, являясь мощным и сложным воздействием на организм, безусловно способно само по себе вызывать те или иные сдвиги в хронаксии нервов и мышц и тем самым до некоторой степени осложнять изучение поставленного вопроса. Этим, очевидно, обуславливаются противоречивые результаты, полученные отдельными исследователями, применявшими хирургическое вмешательство для анализа регуляции субординационной хронаксии различными частями центральной нервной системы. Поэтому особый интерес должны представить исследования субординационной хронаксии, обусловленной корой большого мозга, приемами, не связанными с хирургическим вмешательством. Таким приемом исследования является метод условных рефлексов, который дает возможность исследовать изменения хронаксии нервов и мышц под влиянием верхних этажей центральной нервной системы без всякого нарушения целостности животного организма.

Исследуя изменения возбудимости периферических нервов под влиянием электрооборонительных условных рефлексов, А. Chauchard, В. Chauchard и Drabovitch (1936) показали, что хронаксия сгибателей и разгибателей перед и тотчас же после условного рефлекса удлиняется, а во время протекания условного рефлекса укорачивается.

По данным В. Яковлевой (1939), при положительных пищевых условных рефлексах периферическая двигательная хронаксия удлиняется, а во время дифференцировок наблюдается укорочение хронаксии *m. flexoris digitorum communis* задней конечности. Е. Яковлева (1939), пользуясь речевой методикой проф. Иванова-Смоленского, получала изменения периферической хронаксии в связи с образованием условных реакций у человека.

Для всех цитированных исследований является характерным то, что условные раздражители органически не связаны с изменением хронаксии и являются для последней случайным, сторонним фактором. Между тем, было бы весьма интересно установить более тесную, как бы органическую, связь между условным раздражителем и изменениями хронаксии путем выработки условных рефлексов на изменения самой моторной или сенсорной хронаксии. Это позволило бы сделать сопоставление между изменениями хронаксии под влиянием безусловного и условного раздражителей и проследить динамику изменений хронаксии в процессе возникновения и укрепления условного рефлекса.

По предложению проф. Э. А. Асратяна мы занялись выработкой условных рефлексов на базе безусловно-рефлекторного изменения хронаксии под влиянием раздражения обонятельного рецептора. Опыты ставились на человеке и на животных.

В первой серии опытов испытуемыми были практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 18 до 28 лет. Опыты проводились в изолированной комнате в условиях нормальной температуры. Исследо-

вания ставились на конденсаторном хронаксиметре типа Бургиньона. Электроды прикладывались обычным для исследования моторной хронаксии образом. Определив точку, дающую максимальный эффект, вначале устанавливали определенный фон реобазы и моторной хронаксии флексора правой руки, пользуясь как индикатором движением безымянного пальца. За 10—15 сек. перед последующими определениями производили раздражение обонятельного рецептора (слабым раствором нашатырного спирта, керосина и пр.). Раздражение производилось в течение 10—30 сек. на расстоянии 10—15 см от обонятельного рецептора. После этого опять определялись реобазы и хронаксия флексора того же пальца. Хронаксия исчислялась в сигмах. Реобазы, как правило, определялись всегда до и после каждого раза установления хронаксии. Опыты с каждым испытуемым проводились 2—3 раза в день, а иногда только один раз в день. Опытный сеанс продолжался не более 35—40 мин. Только в случаях угашения условного рефлекса опыт длился иногда до 75 мин. Опыты с раздражением обонятельного рецептора проводились на 20 лицах, на каждом из которых ставилось 5—6 опытов.

Данные наших исследований показали, что раздражение в течение 10—30 сек. обонятельного рецептора такими веществами, как слабый раствор нашатырного спирта и керосина, удлиняет моторную хронаксию человека в 2—3 раза и более, а реобазы при самом раздражении остаются почти неизменной, уменьшаясь незначительно в последствии.

Через 10—12 мин. (иногда через 20—30 мин.) происходит полное восстановление хронаксии до исходного уровня, а реобазы в уменьшенном виде сохраняются более продолжительное время.

Из всех опытов с безусловным раздражением обонятельного рецептора только в 5 случаях мы получили укорочение хронаксии и в 3 случаях не было заметного изменения. Во всех же остальных случаях нами было получено удлинение моторной хронаксии.

Наши данные совпадают с аналогичными данными, полученными Пионтковским (1937), а также Цкипуридзе (1939).

После установления факта влияния раздражения обонятельного рецептора на изменение моторной хронаксии, в последующих опытных сеансах или в последующие опытные дни мы пытались выявить, образовались ли условные рефлексы на изменение хронаксии. Для этой цели мы действовали только условными сигналами, как то: словами „даем нашатырный спирт“, „даем керосин“ и т. д. или же молча предъявляли испытуемым флакончик с водой, в котором раньше находился нашатырный спирт или керосин; в этом случае не было никакого запаха.

На каждом из 10 испытуемых было проведено 6—7 опытов по выявлению условных рефлексов. Эти опыты показали, что условные рефлексы на изменение моторной хронаксии действительно вырабатываются, что под влиянием речевых и предметных условных раздражителей наблюдается удлинение хронаксии, притом по величине почти аналогичное изменению при безусловных раздражениях обонятельного рецептора (Дмитриев, 1939).

В некоторых случаях при действии условного раздражителя мы наблюдали значительно большее изменение хронаксии, чем при безусловных раздражениях. Восстановление хронаксии до исходного уровня после условного раздражения происходит через более длительное время, после чем безусловных раздражений. Если, например, при безусловных раздражениях хронаксия приходит к исходному уровню через 10—12 мин., то при условных раздражениях — только через 20—25—30 мин. В опыте, представленном в табл. 1, удлинение хронаксии при условном раздражителе было на 0.240 σ больше, чем при безусловном раздражителе. Если восстановление хронаксии до исходного

уровня при безусловном раздражении произошло через 8 мин., то при условном раздражении — только через 17 мин. (табл. 1). В 12 случаях из 67 при действии условных раздражителей получено вместо удлинения незначительное укорочение хронаксии в пределах от 0.050 до 0.090 σ .

В дальнейших опытах для детального изучения природы этого нового явления выработанные условные рефлексы угасали, т. е. в течение ряда дней условные раздражители применялись без подкрепления, причем в каждом опытном сеансе условный раздражитель применялся не более 2—6 раз.

Таблица 1

Опыт № 63, 14 III 1939. Испытуемый Ж. Г.

Время	Реобазы (в V)	Хронаксия (в σ)
12 ч. 55 м.	23	0.260
12 ч. 57 м.	24	0.268
12 ч. 59 м.	24	0.268

Раздражение обонятельного рецептора напатырным спиртом в течение 15 сек.

1 ч. 02 м.	21	0.320
1 ч. 03 м.	22	0.480
1 ч. 07 м.	22	0.276
1 ч. 09 м.	23	0.280
1 ч. 11 м.	23	0.268

Условное раздражение: „даем напатырный спирт“ (за 1 мин. до изменения).

1 ч. 13 м.	20	0.560
1 ч. 16 м.	20	0.440
1 ч. 19 м.	22	0.420
1 ч. 21 м.	21	0.420
1 ч. 24 м.	21	0.320
1 ч. 28 м.	22	0.316
1 ч. 30 м.	22	0.256
1 ч. 32 м.	22	0.256

ного раздражителя, т. е. условный рефлекс полностью угас.

Что же может явиться критерием, что эти изменения хронаксии являются условнорефлекторными изменениями, а не изменениями, полученными непосредственно под влиянием каких-нибудь побочных факторов, связанных с экспериментальной обстановкой.

В этом, нам кажется, убеждают два факта: во-первых, величины хронаксии через определенное время приходят к исходному уровню, во-вторых, эти условные рефлексы угасаются и под влиянием соответствующих безусловных раздражителей вновь восстанавливаются.

Возможность выработки условных рефлексов на безусловно-рефлекторное изменение хронаксии является явным доказательством, что кора большого мозга, как субординационный орган, может обуславливать изменение хронаксии.

Во второй серии нашей работы мы проводили исследования на собаках.

Методика первого варианта этого исследования в основном была такая же, что и в опытах с людьми. Собака лежала всегда в определенном положении (на спине), в специальной люльке. Измерение хронак-

Полная картина угашения условного рефлекса (табл. 2) убедили нас, что в среднем 5—10-кратное применение условного раздражителя без подкрепления волнообразно ведет к полному угашению условного рефлекса, а 2—3-кратное подкрепление без условным раздражителем опять восстанавливает угашенный рефлекс на изменение моторной хронаксии.

Полная картина угашения условного рефлекса в приведенных опытах такова: угашение условного рефлекса получилось только через 3 дня после 13 применений условного раздражителя. Затем рефлекс вновь возникал, опять исчезал и вновь появлялся. Только на 4-й опытный день не было получено никакого эффекта во всех 4 случаях применения услов-

Т а б л и ц а 2

Опыт № 5, 15 III 1939. Испытуемый Н. С.

Время	Реобазы (в V)	Хронаксия (в σ)
3 ч. 31 м.	13	0.156
3 ч. 33 м.	13	0.160
3 ч. 35 м.	13	0.160
Раздражение обонятельного рецептора нашатырным спиртом в течение 15 сек.		
3 ч. 37 м.	12	0.200
3 ч. 39 м.	12	0.200
3 ч. 41 м.	11	0.200
3 ч. 43 м.	11	0.156
3 ч. 46 м.	11	0.156
3 ч. 49 м.	12	0.156
Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).		
3 ч. 51 м.	10	0.296
3 ч. 53 м.	10	0.196
3 ч. 55 м.	10	0.168
3 ч. 57 м.	10	0.156
3 ч. 59 м.	10	0.156
Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).		
4 ч. 02 м.	11	0.378
4 ч. 04 м.	10	0.180
4 ч. 06 м.	12	0.196
4 ч. 09 м.	10	0.180
4 ч. 11 м.	10	0.148
4 ч. 13 м.	10	0.156
4 ч. 15 м.	10	0.160
Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).		
4 ч. 16 м.	10	0.228
4 ч. 18 м.	10	0.170
4 ч. 20 м.	12	0.188
4 ч. 24 м.	12	0.188
4 ч. 26 м.	12	0.188
4 ч. 28 м.	12	0.180
4 ч. 30 м.	11	0.180 ¹
Фрагмент из того же опыта 17 III 1939.		
10 ч. 45 м.	14	0.176
10 ч. 47 м.	14	0.176

¹ Опыт был прекращен, ввиду того, что испытуемый утомился.

Время	Реобаза (в V)	Хронаксия (в с)
Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).		
10 ч. 48 м.	13	0.228
10 ч. 51 м.	13	0.220
10 ч. 53 м.	13	0.180
10 ч. 56 м.	12	0.180
10 ч. 58 м.	12	0.168
11 ч. 00 м.	12	0.168
11 ч. 02 м.	11	0.168
Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).		
11 ч. 04 м.	11	0.228
11 ч. 06 м.	11	0.228
11 ч. 09 м.	14	0.216
11 ч. 16 м.	14	0.188
11 ч. 20 м.	12	0.160
11 ч. 22 м.	13	0.160
Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).		
11 ч. 24 м.	13	0.196
11 ч. 26 м.	11	0.220
11 ч. 29 м.	12	0.180
11 ч. 35 м.	12	0.176
11 ч. 39 м.	12	0.168
11 ч. 42 м.	12	0.168
Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).		
11 ч. 44 м.	12	0.200
11 ч. 46 м.	13	0.256
11 ч. 50 м.	13	0.248
11 ч. 54 м.	11	0.228
11 ч. 57 м.	12	0.188
12 ч. 05 м.	13	0.180
12 ч. 10 м.	13	0.156

Фрагмент из того же опыта 19 III 1939.

11 ч. 23 м.	16	0.168
11 ч. 25 м.	16	0.168
11 ч. 27 м.	16	0.168

Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).

11 ч. 29 м.	16	0.168
11 ч. 30 м.	15	0.168
11 ч. 34 м.	15	0.168

Продолжение табл. 2

Время	Реобаза (в V)	Хронаксия (в σ)
Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).		
11 ч. 36 м.	15	0.180
11 ч. 40 м.	14	0.168

Фрагмент из того же опыта 20 III 1939

11 ч. 39 м.	11	0.168
11 ч. 41 м.	11	0.168

Условное раздражение: „даем нашатырный спирт“ (за 1 мин. до измерения).

11 ч. 43 м.	11	0.168
11 ч. 45 м.	11	0.168

сия проводилось на большеберцовом нерве левой конечности. Для раздражения нами был приспособлен специальный прибор типа пульверизатора. Стеклоянная бутылочка наполнялась раздражающим веществом. Резиновая трубка от прибора приближалась к носу лежащей собаки и нажимом на резиновый баллончик направлялась струя воздуха с парами раздражающего вещества в область ноздрей собаки. В качестве условного раздражителя применялась струя чистого воздуха, направляемая с помощью такого же прибора.

Опыты проводились на 5 собаках с безусловным раздражением обонятельного рецептора. На каждой собаке было поставлено 10—12 опытов. В 34 (из 57) опытах у собак под влиянием действия указанных безусловных раздражителей, получилось удлинение моторной хронаксии в 2—3 раза, а в 23 опытах — наоборот, укорочение.

В дальнейшем выяснилось, что укорочение моторной хронаксии под влиянием безусловного раздражителя в большинстве случаев наблюдалось тогда, когда раздражитель применялся на протяжении длительного времени (30—35 сек.); наоборот, удлинение моторной хронаксии получалось на тех же собаках в тех случаях, когда производилось раздражение на протяжении менее длительного времени (10—15 сек.) (табл. 3).

После ряда опытов с безусловным раздражением применение условной процедуры вызывает со стороны собаки почти такую же реакцию, как и действие безусловного раздражителя (собака облизывается, отворачивает голову и т. д.), а хронаксия претерпевает почти такие же изменения, как и при безусловном раздражении.

Из табл. 3 мы видим, что при действии условного раздражителя наблюдалось укорочение хронаксии на 0.120 σ , а через 2 мин., наоборот, удлинение хронаксии. Характерно, что при действии условного раздражителя восстановление хронаксии до исходного уровня получилось только через 19 мин., тогда как при действии безусловного раздражителя это явление наблюдалось уже через 10 мин. Это подтверждает аналогичные наши данные в опытах на людях.

Контрольные опыты, проведенные на собаках, которые никогда раньше не использовались для опытов, показали, что действие воздушной струи на обонятельные рецепторы само по себе не дает заметного изменения хронаксии.

Т а б л и ц а 3

Время	Реобазы (в V)	Хронаксия (в σ)
Опыт № 6, 18 IV 1939. Собака Малютка		
10 ч. 47 м.	22	0,300
10 ч. 50 м.	22	0,316
10 ч. 51 м.	22	0,300

Раздражение обонятельного рецептора нашатырным спиртом в течение 15 сек.

10 ч. 53 м.	19	0,320
10 ч. 56 м.	21	0,640
11 ч. 01 м.	22	0,320
11 ч. 02 м.	20	0,320
11 ч. 04 м.	20	0,320

Условное раздражение: подготовка к подаче нашатырного спирта — показывание флакончика в течение 15 сек.

11 ч. 05 м.	18	0,200
11 ч. 08 м.	21	0,440
11 ч. 15 м.	21	0,230
11 ч. 18 м.	21	0,280
11 ч. 22 м.	21	0,320
11 ч. 25 м.	21	0,320

Опыт № 9, 20 IV 1939. Собака Малютка

Раздражение обонятельного рецептора нашатырным спиртом в течение 30 сек.

3 ч. 21 м.	16	0,312
3 ч. 24 м.	11	0,312
3 ч. 25 м.	11	0,180
3 ч. 27 м.	9	0,260
3 ч. 30 м.	9	0,220
3 ч. 32 м.	10	0,272
3 ч. 34 м.	11	0,316
3 ч. 36 м.	11	0,316

Таким образом, наши исследования показали, что у собак, так же как и у человека, раздражение обонятельного рецептора нашатырным спиртом или керосином изменяет моторную хронаксию в ту или иную сторону, в зависимости от продолжительности раздражения. У собак

на изменения хронаксии моторных нервов, вызванные раздражением обонятельного рецептора, также можно выработать условный рефлекс. Эти условные рефлексы могут быть угашены и вновь восстановлены.

Как при условнорефлекторных, так и при безусловно-рефлекторных изменениях моторной хронаксии мы наблюдали большие индивидуальные вариации в силе и длительности реакции испытуемых как человека, так и подопытных животных. На безусловное раздражение обонятельного рецептора одна группа испытуемых реагирует резким удлинением хронаксии, у другой группы эти изменения менее значительны. У одних — условные рефлексы образуются и угашаются очень быстро; у других — очень медленно. У одних — величины реобазы и хронаксии вообще большие и имеют устойчивый характер; у других — эти величины незначительны и реобаза в конце опытного сеанса имеет тенденцию к снижению.¹

Полученный экспериментальный материал как на человеке, так и на животных дает возможность сделать следующие основные выводы.

1. Раздражение обонятельного рецептора временно удлинит моторную хронаксию в два или более раза; восстановление хронаксии до исходного уровня происходит через 10—12 мин. (иногда через более длительное время). Реобаза при самом раздражении остается почти неизменной, незначительно уменьшаясь в последствии.

2. В серии исследований, проведенных на собаках, отмечается другая характерная закономерность: длительное раздражение укорачивает моторную хронаксию периферического нерва, а краткое раздражение удлинит ее.

3. На изменение самой моторной хронаксии у человека, возможно выработать условные рефлексы. Речевое обозначение или показывание безусловных раздражителей, сопровождающееся процессом подготовки к раздражению, вызывает почти такие же изменения хронаксии, как и безусловное раздражение обонятельного рецептора (иногда эти величины при условном раздражении больше и носят более длительный характер, чем при безусловном раздражении).

4. Выработанные условные рефлексы на изменения хронаксии периферического нерва могут быть угашены и вновь восстановлены. Этот факт свидетельствует о том, что изменения моторной хронаксии периферического нерва — в данном случае коркового происхождения и являются изменениями субординационного порядка, которые подвержены основным законам условнорефлекторной деятельности, установленным И. П. Павловым.

5. Исследование вопроса о возможности выработки условных рефлексов на изменение моторной хронаксии под влиянием различного вида раздражений представляет, нам кажется, особый интерес потому, что в данном случае индикатором условнорефлекторной деятельности является сама нервная система, в то время как при других методах исследования мы судим о работе коры по показаниям каких-либо эффекторных органов, например слюнных желез.

6. На основе полученных данных можно сделать заключение, что субординационные изменения хронаксии могут быть обусловлены не только спинальными и подкорковыми нервными образованиями, но и корой большого мозга.

¹ В данное время мы приступили к исследованию аналогичных условных рефлексов на посторонние раздражители (температурные, болевые и др.), но характеру более отдаленные от безусловного раздражителя. Данные этих опытов подтверждают указанные закономерности.

ЛИТЕРАТУРА

- Асратян Э. А., Уч. зап. ЛГУ, № 41, 1939.
Барсегян Ракол., Бюлл. экспер. биолог. и медиц., 9, № 1, 1940.
Вул И. М. и А. Л. Коников, Бюлл. экспер. биолог. и медиц., 4, № 4, 1937.
Дмитриев В. Д., Бюлл. экспер. биолог. и мед., 8, № 6, 1939.
Жуков А. П. и С. А. Хар'итонов, Арх. биолог. наук, 38, № 1, 1935.
Пионтковский И. А., сб. „Проблемы физиологии и патологии органов чувств“, 1937.
Рафики М. И., Сб. докл. VI Всесоюзн. съезда физиолог., Тбилиси, 1937.
Уфлянд Ю. М. Теория и практика хронаксиметрии. 1938.
Цкипуридзе Л., Бюлл. экспер. биолог. и мед., 7, № 2—3, 1939.
Яковлева В. В., Тезисы докл. V Совещ. по физиолог. пробл., 1939.
Яковлева Е. А., Арх. биолог. наук, 55, № 2, 1939.
Schauchard A., B. Chauchard et W. Drabovitch, C. R. Soc. Biol., 722, 1936.
Lapicque L., C. R. Soc. Biol., 88, 1923.
-

ВЛИЯНИЕ СТРИХНИНА НА УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ

А. А. Фадеева

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

Поступило 17 III 1941

Вопрос о действии стрихнина на нервную систему привлекал к себе внимание многих исследователей. Большинство авторов находило, что стрихнин оказывает возбуждающее влияние на центральную нервную систему вообще и на спинной мозг в особенности (Маткевич, 1864; Sherrington, 1906; Dusser de Barenne, 1910; Veritoff, 1912, и др.).

Однако не все исследователи рассматривали стрихнин как агент, возбуждающий нервную систему. Многие отмечали тормозящее влияние стрихнина на двигательные нервы, на симпатические и блуждающие нервы, а также на деятельность центральной нервной системы (Введенский, 1906, и др.).

Влияние стрихнина на условнорефлекторную деятельность до последнего времени оставалось мало изученным. На основании некоторых экспериментальных данных Никифоровский (1910) пришел к выводу, что действие стрихнина аналогично действию кофеина, который повышает величину пищевых условных рефлексов и ослабляет тормозные процессы. Залманзон (1929) наблюдал повышение оборонительных двигательных условных рефлексов у собак при раздражении стрихнином обнаженной двигательной зоны коры больших полушарий. Журавлев (1938) и Пышина (1939), которые одновременно с нами занялись исследованием этого вопроса, получили противоположные результаты: Пышина наблюдала резкое и длительное возбуждающее влияние стрихнина на пищевые условные рефлексы, Журавлев же обнаружил тормозящее действие стрихнина на пищевые условные и безусловные рефлексы.

Как видим, данные о влиянии стрихнина на деятельность большого мозга, так же как и на деятельность центральной нервной системы вообще, весьма разноречивы.

По предложению проф. Э. А. Асратяна мы занялись систематическим исследованием влияния стрихнина на нервную систему с целью выяснения внутренней физиологической природы действия этого яда на рефлекторную деятельность спинного мозга и на деятельность коры больших полушарий. В проведенной нами ранее работе было установлено различное действие стрихнина на деятельность изолированного спинного мозга лягушек и собак в зависимости от степени отравления, а именно:

1) слабая степень отравления стрихнином вызывает некоторое понижение спинномозговых рефлексов;

2) усиление стрихнинизации ведет к резкому повышению величины рефлексов, к облегченному распространению возбуждения в спинном мозгу („перекрестные“ рефлексы) и к возникновению под влиянием внешних раздражений судорог;

3) высокая степень отравления (токсические дозы) характеризуется „спонтанными“ судорогами, на фоне которых спинномозговые рефлексы полностью тормозятся.

Настоящая работа представляет собою изложение данных о действии стрихнина на условнорефлекторную деятельность собак различного типа нервной системы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Работа проведена по методу условных рефлексов на 5 собаках. У трех собак (Сильва, Дик и Волчица) были выработаны пищевые секреторные условные рефлексы на раздражители трех видов: звуковые (звонок и гудок), зрительный (свет) и кожно-механический (касалка, укрепленная на левом бедре). У Сильвы, кроме того, были выработаны условный рефлекс на метроном 120 ударов в минуту (M_{120}) и дифференцировка к нему на метроном 60 ударов в минуту (M_{60}).

Так как в задачу нашего исследования входило не только выяснение природы влияния стрихнина на корковую деятельность, но и установление различий действия его в зависимости от типа нервной деятельности, то опыты ставились на собаках различного типа нервной системы. Одна собака (Сильва) принадлежала к сильному уравновешенному типу, две другие (Дик и Волчица) — к возбудимому типу нервной системы.

У двух остальных собак (Нега и Полюс) на звонок, гудок, свет и касалку были выработаны электрооборонительные условные рефлексы с задней левой конечности, движения которой регистрировались через специальный прибор на ленте кимографа.

Добившись относительного постоянства величины условных рефлексов на все раздражители, мы производили пробу той или иной дозы стрихнина, строго соблюдая между такого рода пробами промежутки в 5—10 дней, в течение которых ставились обычные опыты по условным рефлексам. Стрихнин мы вводили под кожу в дозах от 0.01 до 0.25 мг на 1 кг веса тела собаки.

Полученные нами экспериментальные данные позволяют, прежде всего, отметить изменения в соотношении корковых процессов под влиянием стрихнина. В зависимости от степени отравления стрихнином у всех собак наблюдаются: или частичное торможение условных рефлексов, или значительное возбуждение корковой деятельности, или, наконец, глубокое торможение всех пищевых и оборонительных условных рефлексов до полного их исчезновения.

Инъекция малых доз стрихнина (0.01—0.08 мг/кг) в большинстве случаев вызывает некоторое понижение величины пищевых условных рефлексов и углубление дифференцировочного торможения, так что не вполне упроченные дифференцировки при этом становятся нулевыми. Внешних признаков отравления эти дозы не дают: характер движений, дыхание, сердечная деятельность и пищевая возбудимость остаются без заметных изменений.

Средние дозы стрихнина (0.08—0.11 мг/кг) повышают величину пищевых условных рефлексов и иногда несколько ослабляют тормозный

процесс. При этом у собак наблюдалась одышка, повышение температуры, дрожание конечностей и экстензорный тонус в них; однако типичных стрихнинных судорог средние дозы не вызывают.

После инъекции больших доз стрихнина (0.12—0.2 мг/кг) величина пищевых условных рефлексов резко падает, а с повышением дозы до токсической имеет место полное торможение всех пищевых условных рефлексов (рис. 1).

Токсические дозы стрихнина вызывают тетанические судороги всей мускулатуры тела и особенно конечностей, резкие нарушения сердечной деятельности и дыхания и, наконец, сильные судороги с эпистотонусом, которые приводят к тому, что животное опрокидывается со станка.

Угашение пищевых условных рефлексов на фоне стрихнинного отравления протекает чрезвычайно своеобразно. Если в норме угашение рефлекса развивается более или менее постепенно и через несколько проб сигнала без сопровождения его безусловным раздражителем рефлекс полностью тормозится, то при стрихнинизации часто достаточно один раз не подкрепить условного сигнала, чтобы получить глубокое торможение рефлекса не только на данный сигнал, но и на все другие раздражители. В контрольном опыте 20 X 1937 у Дика условный рефлекс угас на 4-ю пробу света без подкрепления. Примененные после этого касалка и звонок, в силу иррадиации угасательного торможения, дали эффект частично заторможенный, причем рефлекс на слабый агент (касалку) подвергся торможению в большей мере, чем рефлекс на физиологически сильный сигнал (звонок).

На фоне отравления большой дозой стрихнина, в опыте 26 X 1937, у той же собаки достаточно было не подкрепить сигнала один раз, чтобы получить такое глубокое угашение рефлекса, что мы не смогли восстановить его полностью в данном опыте. О глубине угасательного торможения свидетельствует и широкая иррадиация его: после угасания рефлекса на касалку угашенными до нуля оказались рефлексы на свет и на звонок.

После инъекции больших доз стрихнина у собаки уравновешенного типа нервной системы (Сильва), одновременно с резким падением величины пищевых условных рефлексов, разрушается и дифференцировка. В опыте 25 IV 1936 до инъекции яда мы имели значительные по величине условные рефлексы при сохранении силовых отношений: слабые сигналы (свет и касалка) вызывали секреторный эффект меньшей величины, чем физиологически сильные агенты (звонок и M_{120}); дифференцировочный раздражитель давал нулевой эффект.

После двухчасового перерыва, на этой собаке был поставлен опыт с введением под кожу стрихнина (0.14 мг/кг). Через 15 мин. после инъекции условные рефлексы на свет и M_{120} оказались значительно повышенными, а с 25-й минуты величина пищевых условных рефлексов резко понизилась (в 6 раз по сравнению с нормой). Применение дифференцировочного раздражителя на фоне ослабленного процесса возбужде-

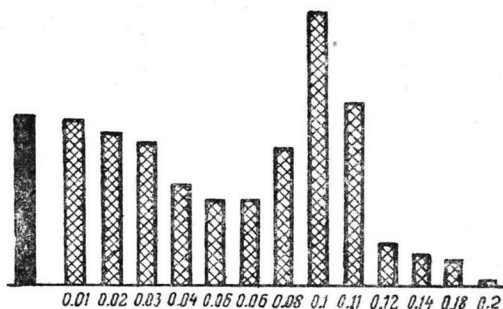


Рис. 1. Влияние различных доз стрихнина на величину пищевых условных рефлексов. Первый столбик — средняя величина условных рефлексов до введения стрихнина; остальные — средняя величина условных рефлексов после введения стрихнина. Под столбиками указаны дозы яда (мг/кг).

ния вызвало вместо нулевого положительный эффект, по величине почти равный условным рефлексам на звонок и M_{120} .

Таким образом, под влиянием больших доз стрихнина патологически изменяются как положительные условные рефлексы, о чем свидетельствует резкое падение величины их, так и тормозные реакции, что выявляется в чрезмерном напряжении и инертности угасательного торможения, с одной стороны, и в разрушении дифференцировок, с другой.

Развивающиеся под влиянием стрихнина нарушения в деятельности коры большого мозга сопровождаются фазовыми явлениями: уравнительной фазой, когда эффекты от раздражителей разной физиологической силы уравниваются (рис. 2), и парадоксальной фазой, когда физиологически слабый раздражитель вызывает больший эффект, чем сильный агент (рис. 3).

Интересно отметить, что меньшая степень стрихнинизации вызывает уравнительную фазу, большая — парадоксальную, т. е. наблюдается та же закономерность, которая была установлена Введенским при развитии парабитических фаз на альтерированном нерве.

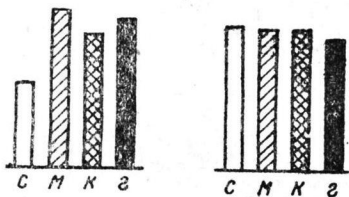


Рис. 2. Уравнительная фаза после введения 0,06 мг/кг стрихнина; собака Волчица; опыт 26 III 1936.

с — величина условного рефлекса на свет; м — то же на M_{120} в 1 мин.; к — условный рефлекс на касалку; з — на гудок. Левая половина рисунка — до введения, правая — после введения стрихнина.

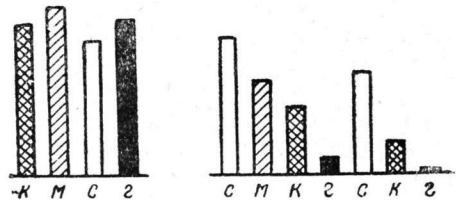


Рис. 3. Парадоксальная фаза после введения 0,1 мг/кг стрихнина; собака Дик; опыт 25 IV 1936.

Обозначения те же, что на рис. 2.

Глубокое торможение условных рефлексов при высокой степени отравления стрихнином есть все основания трактовать как парабитическое состояние коры большого мозга. С точки зрения Введенского, парабитоз является всеобщей реакцией нервной системы на самые разнообразные воздействия, основными признаками которой являются три типичные фазы или стадии. „... Как в фазах, предшествующих развитию этого состояния, так и в фазах возвращения от него к норме, нерв должен проходить через три (типичные) стадии...: а) стадию трансформирования, б) через парадоксальную стадию и с) через стадию тормозящих действий, — совершенно так же, как это установлено и для собственно наркотизирующих веществ“ (Введенский, 1901).

Все три фазы были получены нами при исследовании пищевых условных рефлексов после стрихнинизации. Фазовые явления мы наблюдали и на двух остальных собаках при изучении оборонительных условных рефлексов после инъекции средних и больших доз стрихнина.

Примером могут служить следующие опыты.

В опыте 25 VI 1939 у Неги до инъекции стрихнина величина двигательного оборонительного условного рефлекса на звонок была самой большой, на свет условного рефлекса вовсе не было. (Условный

рефлекс на свет, как на самый слабый сигнал, обладал меньшей прочностью, чем рефлексы на звонок, гудок и касалку, а потому иногда тормозился). После инъекции 0.08 мг/кг стрихнина общий уровень величины электрооборонительных условных рефлексов повысился, при этом самый большой эффект вызвал слабый сигнал — свет. Парадоксальная фаза в деятельности коры больших полушарий, вызванная средней дозой стрихнина, проявляется, как видим, и на электрооборонительных условных рефлексах (рис. 4).

Большая доза стрихнина (0.2 мг/кг) у той же собаки в опыте 10 VI 1939 через 5—10 мин. после инъекции вызывает полное торможение электрооборонительного условного рефлекса на самый сильный сигнал — звонок, в то время как слабые раздражители (свет и касалка) дают нормальной величины условные рефлексы.

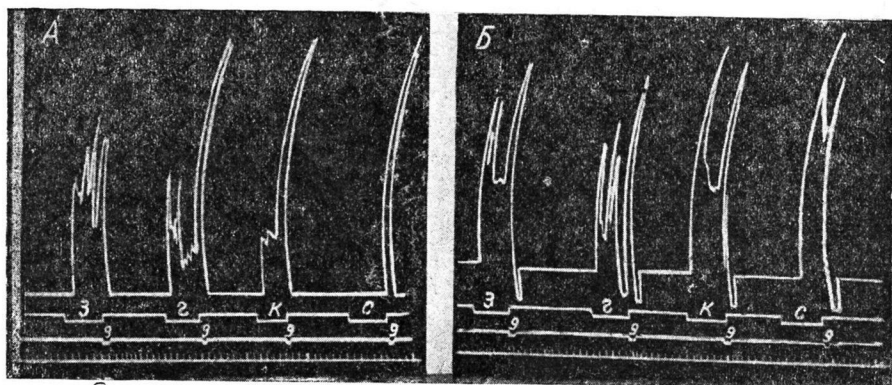


Рис. 4. Собака Нега; Опыт 25 VI 1939.

А — величина электрооборонительных рефлексов до введения стрихнина *Б* — парадоксальная фаза после введения 0.08 мг/кг стрихнина. *Первая линия сверху* — запись движения конечности; *вторая* — сигнальная линия: *з* — звонок, *г* — гудок, *к* — касалка, *с* — свет; *третья* — включение тока (р. к. = 9 см); *четвертая* — отметка времени.

Через 25—38 мин. после инъекции все условные рефлексы тормозятся до нуля, к 55 мин. условные рефлексы восстанавливаются. Таким образом, большие дозы стрихнина оказывают на электрооборонительные условные рефлексы двухфазное действие, вызывая вначале парадоксальную стадию, а затем полное торможение условных рефлексов, которые, лишь спустя значительный промежуток времени, достигают своей нормальной величины (рис. 5).

Полученные нами по методике электрооборонительных условных рефлексов экспериментальные данные подтверждают все основные закономерности влияния стрихнина на пищевые условные рефлексы. Малые дозы стрихнина понижают величину электрооборонительных условных рефлексов; средние дозы этого яда резко повышают величину двигательных оборонительных условных и безусловных рефлексов, при этом слабые условные сигналы, как правило, вызывают больший эффект, чем сильные агенты (парадоксальная фаза); большие дозы стрихнина после кратковременного возбуждения и парадоксальной фазы вызывают глубокое торможение двигательных оборонительных условных и безусловных рефлексов, вплоть до полного и длительного их исчезновения.

В нашей работе мы пытались не только выяснить общие закономерности влияния стрихнина на центральную нервную систему, но и уста-

новить зависимость этого влияния от типа высшей нервной деятельности животных. Наши экспериментальные данные говорят о том, что в зависимости от типологических особенностей в соотношении процессов возбуждения и торможения, одни и те же дозы стрихнина вызывают различный эффект.

У собаки сильного уравновешенного типа (Сильва) инъекция малых доз стрихнина (от 0.02 до 0.08 мг/кг) вызывает некоторое торможение пищевых условных рефлексов.

Средние дозы (0.1 мг) яда оказывают сильное возбуждающее влияние на условные рефлексы, величина которых при этом резко возрастает, а дифференцировки растворяются. Дальнейшее повышение дозы стрихнина влечет за собой стрихнинный тетанус и глубокое торможение условных рефлексов.

У собаки сильного возбудимого типа (Дик), в отличие от собаки уравновешенного типа, значительно меньшие дозы стрихнина (0.03—0.04 мг/кг, — дозы, которые у Сильвы вызывают частичное торможение) оказывают возбуждающее влияние, а средние и большие дозы вызывают торможение, нарастающее с увеличением дозы и приводящее к полному исчезновению условных рефлексов.

Сравнивая влияние стрихнина на собак различного типа высшей нервной деятельности, мы, прежде всего, должны отметить то положение, что чем выше возбудимость нервной системы, тем меньшие дозы стрихнина вызывают резкое возбуждение, с увеличением степени отрав-

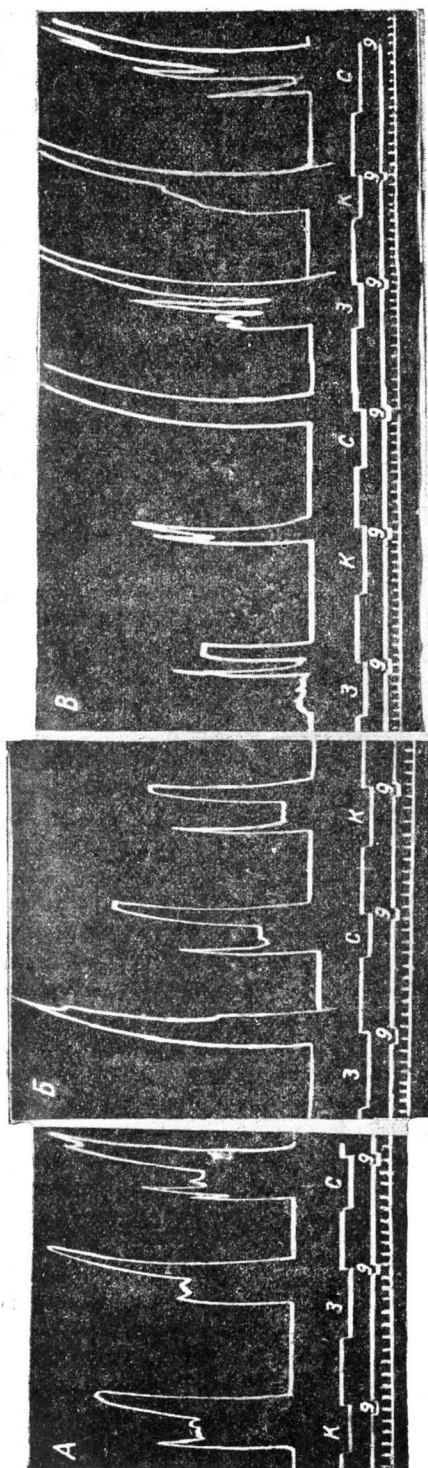


Рис. 5. Собака Нега; опыт 10 VI 1937.
 А — условные рефлексы до введения стрихнина; Б — условные рефлексы через 5—10 мин. после введения 0.2 мг/кг стрихнина; В — через 25—38 мин. после введения. Обозначения те же, что на рис. 4.

ления переходящее в парабитическое состояние коры большого мозга. Отсюда можно сделать вывод о том, что стрихнинизация различными дозами может быть использована как один из приемов определения типа нервной системы высших животных. Кроме того, анализ наших данных естественно наталкивает на мысль о необходимости индивидуализировать применение стрихнина как лечебного средства в невропатологической и психиатрической клиниках, т. е. при назначении дозы учитывать индивидуальные и типологические особенности нервной деятельности больного.

ВЫВОДЫ

1. На условнорефлекторную деятельность собак стрихнин, в зависимости от степени отравления, оказывает различное действие: а) малые дозы в большинстве случаев вызывают некоторое понижение величины пищевых и электрооборонительных условных рефлексов; б) средние дозы этого яда значительно повышают величину условных рефлексов; в) после введения больших доз стрихнина (близких к токсическим и токсических) нарушения сказываются как на положительных условных рефлексах, о чем свидетельствует резкое падение величины условных рефлексов, так и на тормозных рефлексах, что выявляется в чрезмерном напряжении и инертности угасательного торможения, с одной стороны, и в растормаживании дифференцировок, с другой.

2. При введении животному стрихнина развиваются фазовые изменения в работе коры больших полушарий: уравнивательная фаза — когда эффекты от раздражителей разной физиологической силы уравниваются; парадоксальная фаза — когда слабый раздражитель дает больший эффект, чем физиологически сильный агент, и, наконец, тормозная фаза — когда все условные рефлексы временно исчезают.

3. Нарушения условнорефлекторной деятельности при высокой степени отравления есть все основания рассматривать как парабитическое состояние коры большого мозга или как запредельное торможение в понимании И. П. Павлова.

4. В зависимости от типологических особенностей животных одни и те же дозы стрихнина вызывают различный эффект. У собаки сильного уравновешенного типа инъекции малых доз стрихнина вызывают некоторое понижение возбудимости коры большого мозга; средние дозы стрихнина оказывают сильное возбуждающее влияние на условнорефлекторную деятельность, при этом условные рефлексы резко возрастают в величине, а дифференцировки растормаживаются; дальнейшее повышение дозы стрихнина влечет за собой глубокое торможение условных рефлексов на фоне тетанических судорог. В отличие от этого на собак возбудимого типа значительно меньшие дозы стрихнина уже оказывают возбуждающее влияние, а средние и большие дозы вызывают торможение, нарастающее с повышением дозы и приводящее к полному исчезновению условных рефлексов.

5. Общность закономерностей, выявленная нами при использовании различных методов исследования (секреторных пищевых условных рефлексов и двигательных оборонительных условных рефлексов), дает основание заключить, что изменение величины условных рефлексов под влиянием стрихнина в основном есть результат нарушения работы коры больших полушарий мозга, а не эффекторных образований.

ЛИТЕРАТУРА

- Введенский Н. Е., Раб. физиолог. лабор. СПб. унив., № 1, 1906.
Журавлев И. Н., III Совещ. по Физиолог. пробл. АН СССР. Тезисы докл., 1938.
Залманзон А., Тр. Инст. высш. нервн. деят., № 1, М., 1929.
Маткевич, Мед. вестн., №№ 1, 2, 3, 4, 1864.
Никифоровский П. М., Диссерт., СПб., 1910.
Пышина, Диссерт., Л., 1939.
Veritoff J., Arch. Anat. Physiol., 1912.
Dusser de Barenne, Folia neurobiol., 4, 1910.
Sherrington Ch. The integrative action of the nervous system, New York, 1906.
-

К ВОПРОСУ О РАЗВИТИИ БЕЗУСЛОВНЫХ И УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕНЫШЕЙ МАКАКОВ РЕЗУСОВ (*MACACUS RHESUS*)

Л. Г. Воронин

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

Поступило 18 II 1947

Проблема взаимоотношения врожденных и приобретенных реакций может быть успешно разрешена лишь в том случае, если будет изучен онтогенез высшей нервной деятельности животных.

С этой точки зрения изучение развития врожденных и приобретенных реакций у детенышей низших обезьян представляет значительный интерес потому, что низшие обезьяны относятся к животным, обладающим богатыми, так называемыми „инстинктивными реакциями“ и в то же время не менее богатой способностью приобретать в процессе индивидуальной жизни сложные формы поведения.

Врожденные и приобретенные рефлексы, переплетаясь друг с другом наслаиваясь друг на друга, образуют комплексные реакции. У взрослого животного очень часто бывает трудно отличить, какие реакции врожденные, какие приобретенные и в каких взаимоотношениях они находятся.

Наблюдения за развитием детеныша обезьяны с первого дня рождения встречают ряд препятствий. Если детеныш остается на руках у матери, это затрудняет наблюдение, во-первых потому, что детеныш, в большинстве случаев, скрыт от глаз наблюдателя; во-вторых потому, что, воспитываясь при матери, детеныш имитирует поведение матери и не всегда можно сказать, является ли та или иная реакция врожденной или она приобретена путем имитации.

Поэтому лучше всего наблюдать развитие детеныша, отнятого от матери сразу после рождения и воспитываемого в условиях изоляции от других обезьян.

С этой целью нами в марте 1946 г. были взяты два новорожденных детеныша — макаки резусы Эльбин и Розмарин — для искусственного вскармливания и воспитания в условиях человеческого жилья. Известно, что низшие обезьяны, в отличие от человекообразных, обладают очень слабой способностью имитировать действия человека, поэтому опасность, что развивающиеся обезьяны будут имитировать действия человека, настолько ничтожна, что мы ею пренебрегли. Более существенным препятствием в работе могли явиться методические затруднения, встречающиеся при искусственном вскармливании детенышей обезьян. Однако ко времени нашей работы в Сухумском питомнике накопился уже значительный опыт по искусственному вскармливанию. Было выкормлено

около 30 детенышей, главным образом павианов. Но, как показал наш опыт, макаки резусы еще лучше выживают при искусственном кормлении, чем павианы.

Детеныши макаков резусов рождаются с несколькими сформировавшимися или почти сформировавшимися сложными реакциями, как то: реакция цепляния, сосательная, ориентировочная и чесательная. Реакции эти генерализованы и очень легко возникают при многих внешних раздражениях.

Наиболее резко выражена реакция цепляния (всеми четырьмя конечностями), направленная на удерживание за шерсть матери. Во время рождения, выйдя до половины из родовых путей, детеныш уже в состоянии уцепиться за мать. Новорожденный детеныш, уцепившись за шерсть, висит в области живота и груди матери, не мешая ей совершать прыжки по ветвям деревьев.

Если в первый день рождения положить детеныша на гладкую поверхность, он плохо держит голову, кричит и судорожно сводит конечности и пальцы, стараясь уцепиться. Уцепившись за любой предмет, и, особенно, мягкий (тряпка, кусок ваты), он замолкает и, если дотронуться чем-либо до его мордочки в области рта, начинает производить сосательные движения. Резкие звуки (хлопанье в ладоши, стук пальцем по столу и т. п.), свет от электролампы в 100—200 W вызывают ориентировочные движения ушами и усиление реакции цепляния.

Самый сильный раздражитель этой реакции исходит из проприоцепторов и лабиринтов. Малейшая попытка отделить детеныша от предмета, за который он уцепился, вызывает сильнейшую реакцию цепляния. Эта реакция сохраняет свою силу во все последующее время (до года и больше), когда детеныш находится при матери. В дальнейшем она ослабевает и вуалируется развивающимися двигательными актами. У взрослого животного эта реакция входит в систему двигательных актов, и не имея резко выраженного специализированного характера, она выражается в виде направленного цепляния за определенные предметы во время прыжков.

Войтонис и Тих, описывая аналогичную реакцию у детенышей павианов гамадрилов, пришли к выводу, что цепляние с возрастом детеныша переходит в схватывание. Повидимому эта основная двигательная реакция, которая у новорожденного детеныша уже сформирована в момент рождения, служит базой развития многих других двигательных реакций. Мы, например, наблюдали, как из реакции цепляния, случайно сочетавшейся с сосательной, развилось направленное схватывание передней конечностью соски и притягивание ее ко рту. Это произошло следующим образом: 10-дневный детеныш Эльбин, лежа на столе, уцепился за находившуюся возле него соску, так же как это он делал по отношению к любому предмету. Через 2—3 минуты он начал сосать кулачок с зажатой в нем соской. Кончик соски попал в рот и он начал ее сосать, постепенно освобождая от кулака. В последующие дни это повторилось несколько раз и через 3—4 дня, как только экспериментатор прикасался соской к руке детеныша, он хватал ее и тянул в рот.

Ненаправленное сосание предметов и собственных конечностей, случайно попавших к области рта, у детеныша наблюдалось уже на 9-й день. Затем, он все чаще и чаще, в промежутках между кормлением, сосал кулачок или палец. А когда случайно в рот попала вместе с кулачком соска, он стал ее сосать, и к концу 4-недельного возраста стал тащить в рот не только соску, но и другие предметы (карандаш, термометр и пр.), хотя больше всего предпочитал соску или собственный палец. К этому времени у детеныша проявилась способность дифференцировать соску от других предметов.

Интересно отметить, что выработавшийся у Розмарина навык — сосать палец руки, а у Эльбина — сосать большой палец ноги сохранились весьма длительно. Еще в возрасте 1 года и 4 месяцев и тот и другой перед очередным кормлением начинали усиленно сосать определенные пальцы (рис. 1).

Подобного явления нам не удалось наблюдать у многих десятков детенышей, воспитывавшихся на руках у матерей. Этот навык вырабатывается только у искусственников, так как они привыкают в промежутках между кормлениями сосать собственные конечности. У естественно вскармливаемых детенышей потребность сосания удовлетворяется тем, что детеныш в первое время почти круглые сутки находится



Рис. 1.

с соском матери во рту. По мере развития детеныша, мать начинает периодически отрывать его от соска. Наконец по достижении 7—8-месячного возраста, когда детеныш уже самостоятельно питается, мать не дает ему сосать. Такое длительное удержание навыка не зависит от того, что наши детеныши-искусственники даже по достижении 16 месяцев кормились из рожка. В другой лаборатории искусственно выкормлен макак резус Жук. Несмотря на то, что его перестали кормить из рожка в возрасте около 9 месяцев, он и в 2-летнем возрасте, находясь в стаде обезьян, продолжал сосать палец руки. Как долго удерживается этот навык — неизвестно, потому что другие искусственники, выкормленные 6—7 лет назад, не приобрели его вследствие того, что в промежутках между кормлениями из рожка им давали соску-пустышку.

У детенышей макаков резусов очень рано прорезываются зубы. Уже на второй неделе появляются резцы и к концу месяца — клыки. Некоторые детеныши рождаются с нижними резцами. Обычно детеныш сосет все предметы, попавшие в рот, но с появлением резцов, он начинает все кусать, кроме соски. Соску кусает в том случае, если из нее не поступает молока.

Для иллюстрации развития врожденных и приобретенных реакций у детеныша макака резуса приводим выдержки из отдельных протокольных записей, сделанных в первый месяц после рождения детеныша Эльбина, родившегося 11 III 1946.

11 III. Через два часа после рождения покормлен через рожок. Сосет хорошо, скормлено 10 мл молока, разбавленного пополам водой. После кормления уснул. Проснулся через 15 минут, громко кричит, цепляется за пеленки, за руку экспериментатора. Оставленный на гладкой поверхности дна клетки, беспомощно барахтается, производя пальцами судорожные движения цепляния. Снова покормлен, съел 15 мл, молока, уснул.

15 III. Спит в промежутках между кормлениями. Незадолго до кормления просыпается, громко кричит. Резко выраженная ориентировочная реакция на громкие стуки, свист, хлопанье в ладоши, яркий свет электроламп. Ест хорошо, съедает каждые 2 часа 10—15 мл разбавленного водой молока. Чесательный рефлекс генерализован — на почесывание любого места реагирует чесательными движениями правой конечности в том месте, где находится рука. Если рука лежит на полу — он чешет пол, если она находится на халате экспериментатора — чешет халат, если прижата к собственному туловищу — чешет туловище. Оставленный на гладкой поверхности стола — кричит, делает конечностями движения цепляния, пытается передвигаться, голову держит хорошо. Следит глазами за движущимся предметом (пеленка, рука экспериментатора) и неуклюже пытается уцепиться за него. Двигается по направлению к пеленке, оставленной в 30 см от него. Подползает к пеленке и цепляется за нее передними конечностями. Начата выработка мигательного условного рефлекса путем сочетания стука метронома со струей воздуха, направленной в глаза. На метроном реагирует ориентировочной реакцией, на струю воздуха — частым миганием и отворачиванием головы с подергиванием всего тела и криком.

20 III. Хорошо передвигается по клетке. Спит меньше, в часы кормления просыпается, а если бодрствует, то начинает беспokoйно двигаться и кричать. В промежутках между дачей пищи сосет палец. Условный мигательный рефлекс, несмотря на то, что проведено 40 сочетаний, отсутствует. Чесательный рефлекс менее генерализован. На почесывание в области поясничного позвонка неуклюже тянет к этому месту руки и чешет верхнюю область брюшка.

25 III. Проявляет большую двигательную активность: ходит по клетке, залезает на сетку клетки и хорошо слезает с нее. Любой предмет (карандаш, соску, пробирку), поднесенный на 2—3 см к носу, пытается схватить губами. Схвативши, сосет и кусает прорезавшимися двумя передними зубами. Вложенную в руку соску крепко зажимает пальцами обычным движением цепляния. Большой палец не противопоставлен остальным. Через несколько секунд подносит кулак с зажатой соской ко рту и начинает сосать, — сначала кулак вместе с соской, затем соску, постепенно освобождая ее от пальцев. Находясь на руках у экспериментатора, кусает его пальцы и руки. После 5—6 щелчков по носу (по одному после каждого укуса) тянется осторожно к пальцу экспериментатора, делает нюхательные движения, вытягивает губы, пытается осторожно укусить. После 12 сочетаний щелчка и укуса — не кусает, — либо, приставив губы к пальцу, нюхает, либо отворачивается от пальца экспериментатора. Чесательных движений вызвать не удалось. Только в одном случае, при почесывании возле корня хвоста, сделал несколько чесательных движений по халату экспериментатора. Условный мигательный рефлекс, появившийся впервые 22 III, выражен хорошо. При виде соски тянется к ней, подползая к краю стола, смотрит вниз, идет вдоль края стола. Если столкнуться со столом — пятится назад, кричит; падая, цепляется за стол.

30 III. Соску и другие предметы захватывает активно и координированно. Схвативши, тянет в рот. Соску находит среди других предметов. Экспериментатор просовывает руку в клетку, — Эльбин быстро лезет по руке. В клетку просовывает руку посторонний человек, — Эльбин также подходит, затем принохивается, с криком пятится назад. Посторонний человек подходит к экспериментатору, у которого Эльбин сидит на руках, и протягивает руку. Детеныш отворачивается, прижимается к экспериментатору, прячет свою голову в складках халата. В часы кормления просыпается, передвигается по клетке и пищит или лежит и усиленно сосет палец. Обычно в молоко прибавляется 50% сахара, на этот раз дано 30%. Эльбин от соски отказывается, кричит. Добавлен сахар до 50%, сосет хорошо. Прибавлено еще 20% — сосет хорошо.

5 IV. Хорошо передвигается по клетке, вылезает из нее, перелезает на стол. Ходит по столу, старается схватить рисунок на клетке. Ловит пролетающую муху. Вошел посторонний человек в комнату. Увидя его в дверях, Эльбин с писком бросается к экспериментатору, сидящему за столом, и прижимается к его руке. Входит лаборантка (постоянно ухаживающая за Эльбином). Эльбин бросается от экспериментатора к ней. Быстро находит пробирку с соской среди кучи предметов, хватает тот конец, на который надета соска, — сосет. Другие предметы грызет, но быстро оставляет. На все десять применений положительного раздражителя, метронома (M₁₂₀), реагирует миганием

и отворачиванием; на оба применения дифференцировочного раздражителя, метронома (M₆₀) не реагирует.

Аналогичные записи сделаны и в протоколах наблюдений, проведенных над другим детенышем макаком резусом Розмарином.

Несмотря на то, что наши детеныши не падали с высоты, они уже через неделю после рождения хорошо воспринимали „пропасть“ зрительными органами. Подползая к краю стола, они заглядывали вниз, пятились назад или ползли вдоль края стола. Этот интересный факт

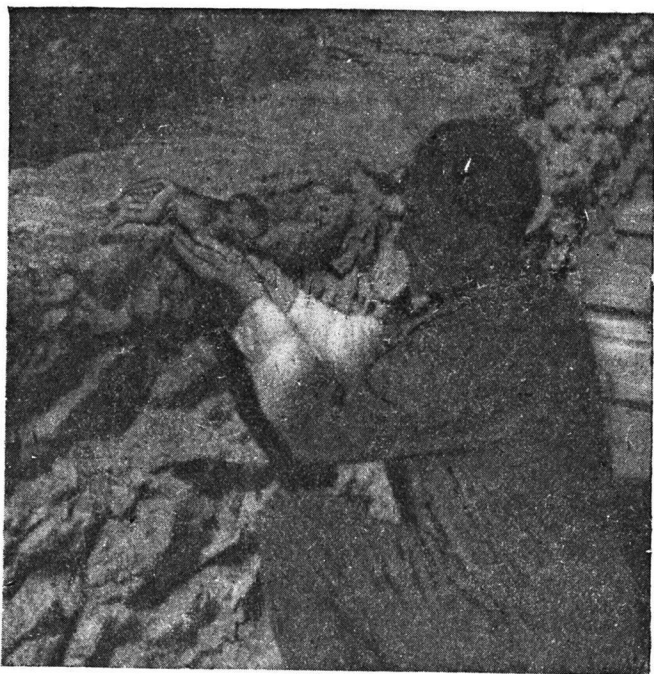


Рис. 2.

мы проверили в опытах с шестью новорожденными детенышами макаков резусов, отнятыми от матерей на время опыта.

Приводим выдержки из протокольных записей.

Опыт № 1. 24 VII 1946. Детеныш обезьяны Роны, возраст 8 дней. Оставлен на подоконнике. Подползает к краю подоконника, заглядывает вниз, кричит, пятился назад. Помощник экспериментатора толкает детеныша к „пропасти“, он упирается, затем неуклюже прыгает на экспериментатора, преодолевая расстояние 20 см.

Опыт № 2. 20 VIII 1946. Детеныш обезьяны Рыбачки, возраст один сутки. Оставленный на краю стола, беспомощно барахтается, падает со стола, цепляясь за край.

31 VII. Возраст 3 дня. Оставленный на столе, ползает; подползая к краю стола, пятился назад.

7 VIII. Возраст 10 дней. Оставленный на каменном парапете, ходит по краю, заглядывает вниз, пищит. Если подталкивать к пропасти, сопротивляется, пятился назад. На предмет, расположенный в 8 см от парапета, переползает, осторожно преодолевая „пропасть“ и заглядывая вниз. Так же переходит на руку экспериментатора, подставленную в 5 см от парапета (рис. 2).

8 VIII. Возраст 17 дней. Ловко бегает по парапету. Бежит по краю, заглядывает вниз, держится передними конечностями за край. Ловко прыгает, преодолевая пространство в 25 см между парапетом и рядом помещенным предметом.

Опыт № 5. 14 II 1947. Детеныш Ундина, возраст один день. Оставлен на парапете. Голову не держит, беспомощно барахтается, производит конечностями движения цепля-

ния. Добравшись до края парашюта, падает, цепляясь за выступы. Не удержался, падает на руки экспериментатора.

19 II 1947. Тот же детеныш в возрасте 6 дней. Оставленный на парашюте, ползает, падит. Ползет вдоль края парашюта, заглядывает вниз, пытается назад.

Аналогичные явления отмечены и в опытах с другими тремя новорожденными детенышами.

Таким образом можно считать установленным, что детеныши обезьян макак резусов с момента рождения воспринимают высоту („пропасть“) лабиринтными и проприоцептивными рецепторами, а с трехдневного возраста она воспринимается также и зрительными рецепторами. Если первая приспособительная реакция относится к врожденным, то вторая либо приобретается в течение первых дней жизни, либо будучи врожденной усиливается благодаря индивидуальному опыту.

Возможно, что благодаря хорошо развитому зрительному анализатору, а также сочетанию вида „пропасти“ и начала падения, которое часто повторяется в условиях жизни новорожденного, сразу же после рождения происходит установление условного рефлекса со зрительных органов на высоту. В данном случае мы имеем дело со специализированной, приспособительной условнорефлекторной реакцией, обеспечивающей сохранение детеныша в условиях древесного образа жизни. Вообще же нужно сказать, что детеныши низших обезьян с первых дней рождения обладают большой способностью к установлению временных связей.

Результаты наших наблюдений можно резюмировать следующим образом.

1. С первых дней рождения у обезьян макаков резусов отчетливо выражены реакции: цепляния, сосательная, чесательная и ориентировочная. Эти реакции генерализованы; они вызываются многими внешними раздражителями. Сравнительно быстро наступает специализация и дифференциация раздражителей; ко второй неделе со дня рождения исчезает ориентировочная реакция на лабораторную обстановку, детеныш чешет то место тела, где наносятся механические раздражения. При отсутствии внешних раздражений, остается свободно лежать в люльке, не цепляясь за посторонние предметы.

2. Временные связи начинают устанавливаться с первых дней после рождения. Во вторую и третью недели возможно выработать оборонительный условный мигательный рефлекс на звук метронома. Легко вырабатывается оборонительный условный рефлекс на базе болевых раздражений. Так, например, детеныш отворачивается и не сосет того предмета (карандаш, палец экспериментатора), вид которого сочетался 5—6 раз с легким щелчком по губам. К 3-й неделе детеныш обезьяны отличает лиц, кормящих его, от посторонних. К этому времени стойко вырабатывается рефлекс на время кормления с обонятельного и вкусового анализаторов. Детеныш относится отрицательно к молоку с меньшим количеством сахара, чем обычно ему дается, нюхает и уходит от руки постороннего человека, просунутой в клетку или, наоборот, цепляется за руку экспериментатора.

Врожденная реакция цепляния чрезвычайно отчетливо выражена при лабиринтных и проприоцептивных сигналах высоты („пропасть“). Но уже со второго-третьего дня после рождения высота воспринимается и со зрительных органов. Повидимому сочетание начала падения с видом высоты приводит к выработке условного рефлекса на высоту со зрительных органов.

ОБ УСЛОВИЯХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И УДЕРЖАНИЯ ДОМИНАНТНОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ РИТМИКИ В ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММЕ НОРМАЛЬНОГО КРОЛИКА

Б. Х. Гуревич

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

Поступило 1 IX 1946

Хорошо известно, что биоэлектрической активности коры мозга животных и человека присуща чрезвычайная хаотичность, разыгрывающаяся, однако, на стереотипном фоне. Так, для электрокортикограмм человека и приматов характерны хорошо изученные α , β и т. д. ритмы. Но и в коре низших животных, повидимому, имеется ряд стойких основных ритмов (см., например, Drohocki и Drohocka, 1939; Ливанов, 1940).

Естественно думать, что ритмичные свойства интегральной активности, находящей свое отражение в электрокортикограмме, являются следствием ритмичности более элементарных нервных процессов, разыгрывающихся в головном мозгу (Lorente de No, 1938; Adrian, 1936; Kornmüller, 1937; Bartley, 1940). Это общее положение руководило, повидимому, Ливановым (1944) и Ливановым и Поляковым (1945) при их попытке выработать временную связь моторной зоны со зрительной зоной коры головного мозга нормального кролика путем раздражения животного изо-ритмичными световыми (условными) и болевыми (безусловными) раздражителями. Попутно эти авторы сделали попытку функционального анализа биоэлектрической динамики коры. Обнаруженный в этих опытах длительно удерживающийся в коре ритм рассматривался Ливановым (1944) в свете учения Ухтомского. Предполагалось, что этот ритм является резонантным рабочим ритмом констелляции нервных центров моторной и зрительной зон коры. Согласно этой концепции, ответный корковый ритм должен был совпадать с ритмом раздражения. Вскоре, однако, выяснилось, что ритм дыхания животного играет в этом случае некоторую, еще не выясненную роль (Ливанов и Поляков, 1945; Ливанов и Рябиновская, 1946).

В первых же наших опытах с ритмичными мерцаниями и изо-ритмичными болевыми раздражениями выяснилось, что, как правило, формирующийся и длительно удерживающийся в электрокортикограмме (э. к. г.) ритм тождествен ритму дыхания животного. Поэтому задачей наших исследований являлось выяснение степени возможной корреляции в этих опытах между формированием временной межзонной связи и распротранением дыхательной ритмики в э. к. г.

МЕТОДИКА

В опытах на кроликах (всего 7 животных, из которых три контрольных) применялись ритмичные световые (условные) раздражения, которые подкреплялись болевыми (безусловными) раздражениями электрическим током.

Некоторые отличительные черты нашей методики:

1) мерцания (переменяющееся освещение экрана) следовали в ритме 2 в 1 сек. и применялись и подкреплялись различно в разных вариантах, причем подкрепляющие болевые раздражения исключительно точно следовали за условными; так же точно удерживался ритм раздражения; животные получали до 100 (максимально 160) сочетаний; 2) записывались одновременно биопотенциалы как с моторной, так и со зрительной зон коры, а также ритм дыхания, движение раздражаемой конечности, момент начала раздражений, их ритм; 3) в череп подопытных кроликов были вставлены специальные надкорковые электроды (Гуревич, 1948), позволившие нам вести хронические опыты

на животных в течение нескольких месяцев и получать сопоставимые результаты, а также вести записи по ходу опытов.

Кролики привязывались так, чтобы задние лапки их могли свободно сгибаться в коленных суставах, и помещались в затемненную клетку Д'Арсонваля (рис. 1).

Болевое раздражение вызывалось электрическим током через катушку Дюбуа-Реймона, включенную в цепь тириatronного прерывателя, вызывавшего в ней индукционные удары при прерывании или замыкании контакта на оси синхронного мотора. На ту же ось был насажен диск с вырезами. Через вырезы вращающегося диска пропускался расходящийся пучок света от лампы накаливания в 300 W. Этот пучок света образовывал яркочелую круговую поверхность на белой (папиросной) бумаге в клетке, перед глазами кролика. Прохождение через пучок края диафрагмы (выреза) совпадало по времени с обрывом или замыканием контакта на оси.

Мы употребляли в разных опытах два перфорированных диска; каждый из них вертелся со скоростью 1 оборота в секунду. Перфорации были различ-

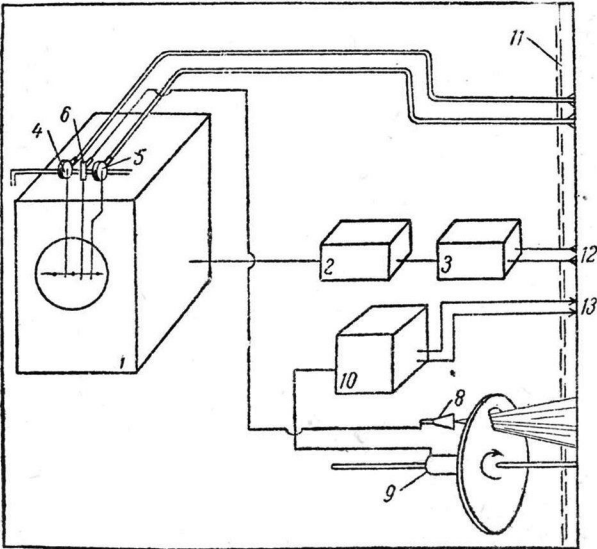


Рис. 1. Схема установки. 1 — катодный осциллограф; 2 — усилитель; 3 — электронный переключатель; 4 — капсула записи дыхания; 5 — капсула записи движения лапы; 6 — электроотметчик начала светового раздражения; 7 — диск с вырезами; 8 — лампа с оптической системой; 9 — электроконтакт; 10 — тириatronный прерыватель; 11 — камера с клеткой Д'Арсонваля; 12 — отведения мозговых потенциалов; 13 — электроды раздражения лапы.

ны: диск № 1 имел вырез на полукруге (длительность освещения $\frac{1}{2}$ сек. через промежутки в 1 сек.); диск № 2 имел два выреза (длительность каждого освещения — около $\frac{1}{15}$ сек.). В первом случае мы получали каждую секунду полусекундные, а во втором — дважды в секунду короткие световые раздражения. Отметчик времени приводился в действие с той же оси мотора и отмечал, таким образом, длительность полу- или четверти оборота. Конец отметки времени (конец освещения) совпадал с моментом начала болевого раздражения.

В начале работы мы употребляли особую форму записи ритма дыхания на отдельной кинолентке (рис. 3). В данной же работе мы использовали специальный прибор нашей конструкции. Закрепленная с одного конца пьезоэлектрическая пластинка, состоящая из двух склеенных вместе слоев, имела на своем свободном конце пуговку. Весь прибор прижимался поясом к грудной клетке животного. Переводимые им в электрические колебания экскурсы грудной клетки (точнее, колебания давления в грудной клетке) после усиления обычным трехламповым усилителем записывались шлейфным осциллографом.

Применявшиеся нами стерильные точечные электроды, а также методика отведения одновременной записи биотоков с двух зон описаны в нашей предыдущей работе (Гуревич, 1948).

Во всех наших опытах электроды фиксировались возможно точно по Rose (1933) над геометрическими центрами зрительной (area striata) и моторно-сенсорной (r. praesentris agranularis) зон коры больших полушарий.

В качестве индифферентного электрода служила подкожная игла, вкалывавшаяся под кожу в области носа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Иррадиация „зрительных“ импульсов

На кролике № 2 мы поставили ряд предварительных опытов. Применялись световые ритмичные раздражения с помощью диска № 1 в течение 10 сек., через каждые 10 мин. Всего на кролике опыты ставились в течение 8 дней и в это время кролик получил 42 раздражения. Записи велись каждый опытный день. В результате мы получили развернутую картину тех изменений, которым подвергается иррадиация, распространяющаяся со зрительной зоны коры на моторно-сенсорную при повторении раздражений.

Хорошо известно (Bartley и Bishop, 1933), что включение и выключение света вызывает в зрительной зоне коры ответную импульсацию („on“- и „off“-эффекты), и что эти импульсы, как и все афферентные импульсы, распространяются и на другие зоны коры (Gerard, Marshall и Saul, 1936). Изучены также изменения формы этих импульсов с изменением их ритма (Bartley, 1940), но, видимо, вовсе не подверглись исследованию изменения иррадиации в хронических опытах с нормальными животными.

При первых применениях световых раздражений ответная („зрительная“) импульсация в зрительной зоне — интенсивна, а в моторной зоне — незначительна. По мере повторения раздражений, уже с 10-го опыта возбуждение распространяется на моторную зону в виде таких же импульсов, синхронных с первыми, но меньшей амплитуды. В этой стадии повышенной активности коры зачастую наблюдаются ориентировочные движения животного при первом включении света, в начале опыта. Такие движения оказываются связанными с отчетливым усилением ритмической импульсации в зрительной зоне коры. В дальнейших опытах эта импульсация принимает более спокойный характер, и импульсы имеют меньшую амплитуду, а иррадиация в моторную зону постепенно сходит на-нет.

Порой мы наблюдали в зрительной и в моторной зонах коры короткие „вспышки“ особой правильной ритмики. Как будет показано ниже, можно предположить, что такие вспышки имеют место при случайных совпадениях ритма раздражения с ритмом дыхания.

Попытка выработки временной связи

В опытах на кроликах №№ 3 и 4 применялись условные световые перемежающиеся раздражения, так же как у кролика № 2, при помощи диска № 1 в течение 3—5 сек. в каждом опыте; условные раздражения подкреплялись болевыми раздражениями пятисекундной продолжительности. Световые раздражения продолжались во время подкреплений; время окончания тех и других точно совпадало. Кролик № 3 получил всего 130 сочетаний, кролик № 4—110 сочетаний.

Работа с обоими животными велась в уже описанной обстановке, в то же время дня и в одинаковых условиях. Кортиковые потенциалы отводились соответственно, насколько возможно, с одинаковых точек

коры. Тем не менее, как реакции животных, так и биоэлектрическая динамика их мозговой коры показали существенные различия.

У кролика № 4, после угашения у него ориентировочных реакций на клетку и станок (это угашение мы производили у всех наших подопытных животных), мы сразу же наблюдали некоторое распространение регулярной медленной ритмики в моторной зоне коры (рис. 2, левая сторона, наверху, начало записи с моторной зоны коры),¹ которой мы не находили у кролика № 3. При первом применении светового раздражения у кролика № 4 наблюдалась реакция в виде учащения дыхания (рис. 3 после стрелки), которая отсутствовала у кролика № 3. Ритмы в моторной зоне коры (рис. 2, верхняя кривая, после включения лампы — ступенчатая отметка внизу) также участились в момент начала раздражения, тогда как до и после раздражения они в точности совпадали с ритмом дыхания. Такая ориентировочная реакция и такие изменения биоэлектрической динамики мозга наблюдались у кролика № 4 еще неоднократно, при первых же сочетаниях. Эта ориентировочная реакция затем угасла (после 12-го сочетания).

Иначе шло дело у кролика № 3, у которого отсутствовала заметная периодичность моторно-корковых биоэлектрических ритмов в „спонтанной“ записи и не наблюдалось и такой ориентировочной реакции. Обычно после первого светового раздражения следовала краткая задержка дыхания.

Впоследствии, после нескольких десятков сочетаний (рис. 4), у того и другого кролика (у кролика № 3 позже, чем у кролика № 4) в моторных зонах выработалась и прочно установилась дыхательная ритмика и развилась, хотя и слабее, соответствующая ритмика той же частоты и фазы и в зрительной зоне коры. Этой стадии биоэлектрической динамики соответствовало такое состояние животного, при котором при применении условного раздражителя (ступенчатая отметка на первой линии сверху с правой стороны рис. 4) ритм дыхания внезапно ускорялся и в точной корреляции с ним ускорялась и биоэлектрическая ритмика.

Такая картина явлений неослабно сохранялась до 110—130 сочетаний. Условный оборонительно-двигательный рефлекс не выработался. Наблюдались произвольные движения лапы, а также движения в ответ на новые и на болевые раздражения; последние движения всегда сопровождалось учащением дыхания и корково-дыхательной ритмикой. Учащение дыхания являлось, в частности, дыхательным компонентом оборонительно-рефлекторного комплекса.

При работе с кроликами №№ 3 и 4 (1-й вариант) „зрительные“ корковые импульсы в ответ на включение и выключение света следовали в полусекундном ритме, а болевые импульсы подкрепляли лишь выключения света. Такое расхождение между условной и безусловной ритмикой могло оказаться существенным. Поэтому у кролика № 5, с которым мы работали в общем так же, как с кроликами №№ 3 и 4, мы стали

¹ К рис. 2—13. Электрокортикограммы (э. к. г.) изображены в виде белых вершин на сером фоне. Прямоугольники вдоль верхнего края отмечают время (1/2 сек. или 1/4 сек.). Во время изолированного действия световых мерцаний каждая вспышка света начинается одновременно с отметкой времени и, в случае 1/2 секундных отметок, заканчивается совместно с последней (рис. 2—5, 10 и 13). На рис. 6—9, 11 и 12 вспышки света начинаются одновременно с отметкой (1/4 сек.) и длятся, примерно, 1/15 сек. Болевой импульс тока совпадает, в зависимости от варианта опыта (см. текст), либо с началом каждой 1/2-секундной отметки, либо с началом 1/4-секундной отметки. Как правило, фазы подкрепления не показаны. Дальнейшие отметки: черная волнистая линия — ритм дыхания, обрыв на черной прямой — начало мерцаний, черная сплошная линия — движение лапы.

подкреплять моменты перехода от темноты к свету и моменты перехода от света к темноте, с помощью того же диска № 1.

„Спонтанная“ запись э. к. г. этого животного имела обычный вид, быть может лишь с несколько более развитой α -ритмикой. Реакции животного в ответ на индифферентные и болевые раздражения также не отличались от реакций других наших кроликов. В частности, не наблюдалось внезапных резких ускорений дыхательной ритмики при включении и во время изолированного действия светового раздражителя (рис. 5).

Однако в отношении биоэлектрической динамики это животное представляло редкое интересное исключение. В результате даже длительной выработки мы не получали у этого животного (рис. 5) типичного четкого развития дыхательной ритмики в коре. В момент же включения условного раздражения и в течение всего времени изолированного его действия в обеих зонах коры наблюдалась совершенно регулярная, ровная α -ритмика, обычно в таком виде вообще не наблюдавшаяся у животных и продолжающаяся в течение всего интервала времени, заполненного частым ритмом дыхания. Подсчеты и промеры осциллограмм не указывают на какую-либо связь дыхательной ритмики с ритмом α -волн или с ритмом раздражения; α -волны также не связаны с ритмом раздражения. Все три ритма, видимо, независимы друг от друга.

Так же как и в опытах с другими животными, афферентные „зрительные“ импульсы при включении светового раздражения наблюдались в коре кролика № 5 лишь в первых опытах, а впоследствии (рис. 5) совершенно исчезли и не проявлялись и в периоды изолированного действия световых мерцаний, несмотря на наличие эффекторного ответа в виде резкого учащения дыхания и изменений корковой динамики в виде гладких α -волн.

В этой стадии работы требовалось окончательно проверить, что подобных корково-дыхательных эффектов нельзя получить ритмическим применением одних лишь световых или одних лишь болевых раздражений. Мы поставили ряд дополнительных контрольных опытов на кроликах №№ 6 и 7.

Результаты подтвердили наши ожидания: как применение у кролика № 6 до 70 болевых ритмических раздражений (по 5—8 ударов каждое), так и применение у кролика № 7 до 90 световых ритмических раздражений (по 10 мерцаний каждое) не вызывали ни появления дыхательной ритмики в коре, ни учащений дыхания при световом раздражении. Ответная импульсация в зрительной зоне на световые раздражения затухала после дачи первых раздражений, так же как и у других кроликов.

В дальнейшем мы вновь стали подкреплять световые раздражения болевыми, как у кролика № 50 (второй вариант). К 50-м сочетаниям перед нами развернулась та же картина, как у кроликов №№ 3 и 4, а частично (относительно эфферентной части) и у кролика № 5. Именно, при отсутствии „зрительной“ импульсации мы наблюдали (рис. 6):

а) изо-ритмичные и синфазные колебания в э. к. г. зрительной и моторной зон, протекающие точно в ритме дыхания;

б) ускорение дыхания во время изолированного действия светового раздражения и т. д., и все другие отличительные черты описанного феномена, хотя как правило, на фоне более частого дыхания.

У кролика № 8 мы применяли короткие ритмичные световые раздражения (мерцания) при помощи диска № 2 с небольшими вырезами (по времени около $1/15$ сек.). Ответные импульсы на включение и выключение света при такой краткости светового раздражения, как известно, сливаются в один сильный импульс в зрительной зоне (Jasper, 1936). Сле-

довательно, подкрепляя каждое окончание освещения (2 раза в секунду), мы применяли тот же ритм, в каком шло и возбуждение зрительной зоны.

На рис. 6 заснят исходный „спонтанный“ фон э. к. г. этого животного, представляющий собой обычный для этих животных, хаотичный на первый взгляд ряд колебаний, более крупных по амплитуде в зрительной зоне, чем в моторной.

Рис. 7 является отрезком записи изолированного действия условного раздражителя — световых мерцаний — в 15-м опыте. Мы видим, какой регулярности и глубины достигает после, примерно, секундной задержки, „часток“ эрительных периодических импульсов в *area striata*. Уже в этой, начальной, стадии работы с животным намечается дыхательная ритмика в моторной зоне (например на верхней кривой рис. 7), в начале изолированного действия мерцаний или позднее; эта ритмика иногда вызывает ответные биения в зрительной зоне.

На рис. 8 слева приведен конец 55-го опыта при изолированном действии условного раздражителя. Затем запись обрывается при первых импульсах подкрепления током и возобновляется в промежутках между опытами. Хотя (рис. 8, слева) в зрительной зоне еще виден как бы намек на „зрительные“ импульсы, в ней, не говоря уже о моторной зоне, явно преобладает дыхательный ритм. В этой стадии дыхательный ритм прочно установился и удерживается в коре даже в промежуточных интервалах (рис. 8, справа).

Наконец, на рис. 9 (71-е сочетание) во время изолированного действия мерцаний, как на рис. 4 (кролик № 4), рис. 5 (кролик № 5) и рис. 10 (кролик № 7), не заметно ни следа афферентной стимуляции и наблюдается синхронизм колебаний в моторной и зрительной зонах, в ритме дыхания.

В тех случаях, когда, как это иногда имеет место, животное реагирует ориентировочным общим движением на первое световое раздражение, за этим движением всегда следует учащение дыхания и полное соответствие этим ускорениям имеет место и в корково-дыхательной ритмике.

Реакции учащения дыхания особенно четки и резки, если они происходят на фоне медленного дыхания. При быстром же дыхании учащения малы, хотя еще заметны (рис. 10). Мы никогда не наблюдали частоты дыхания более высокой, чем α -ритм животного (4—5 в сек.), но мы неоднократно наблюдали частоты дыхания, близкие α -ритму.

Опыты на наркотизированных животных

Получив, таким образом, на ряде животных описанный феномен распространения дыхательной ритмики в э. к. г., мы поставили перед собой вопрос о том, имеем ли мы по существу дело с явлением, при котором преобладающей является активность коры больших полушарий, или же, наоборот, здесь, главным образом, отражается влияние подкорковых образований и их связей с дыхательными центрами продолговатого мозга.

С целью получения хотя бы ориентировочных указаний в этом направлении, мы применили на двух животных, а именно, на кролике № 8 [с выработанной связью и с установившимся корково-дыхательным эффектом (рис. 11 и 12)] и на кролике № 6 [(без такой связи (рис. 13)] глубокий эфирный наркоз.

Выработанная связь частично сохраняется у кролика № 8 в различных стадиях наркоза (рис. 11 начальная стадия, рис. 12 примерно через час, при общей длительности сна 2 часа). Действительно, легко убедиться, что по середине рис. 11 имеет место совпадение по ритму колебаний

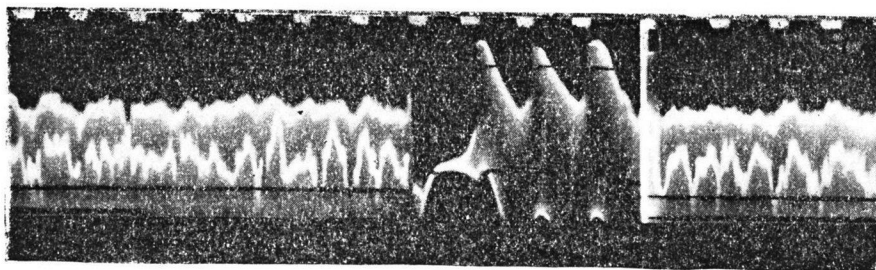


Рис. 2. Электrokортикограмма кролика № 4 при первом применении мерцаний. В центре — физические петли тока при болевом раздражении (артефакт). Моторная зона — вверху, зрительная — внизу.¹

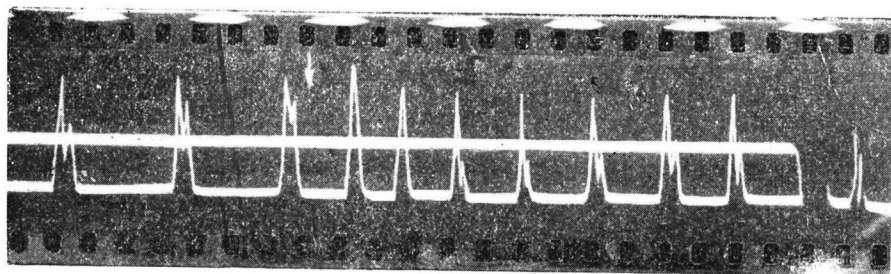


Рис. 3. Пнеймограмма в том же опыте, что и на рис. 2. Стрелка — начало освещения. Дыхательная ритмика совпадает с ритмикой в электрокортикограмме моторной зоны (рис. 2).

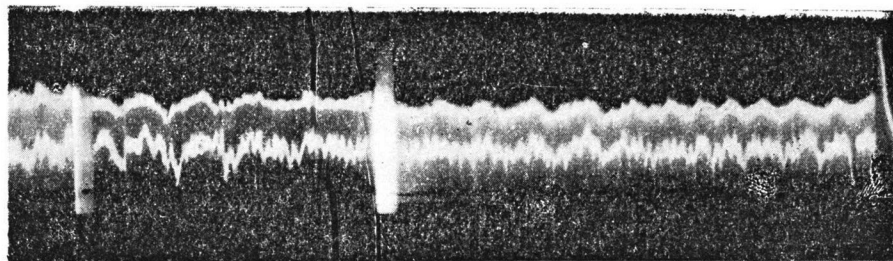


Рис. 4. Электrokортикограмма кролика № 4 при 70-м сочетании. Слева — э. к. г. перед опытом. Справа — ускорение корково-дыхательных ритмов в э. к. г. обеих зон с началом мерцаний. Моторная зона — вверху, зрительная — внизу.

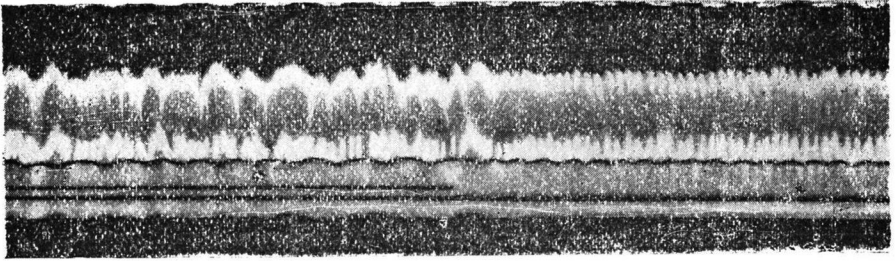


Рис. 5. Электrokортикограмма № 5 при 115-м сочетании. С началом мерцаний резкое учащение ритма дыхания и переход э. к. г. на ровный α -ритм. Отсутствие сенсорных импульсов. Моторная зона — вверху, зрительная — внизу.

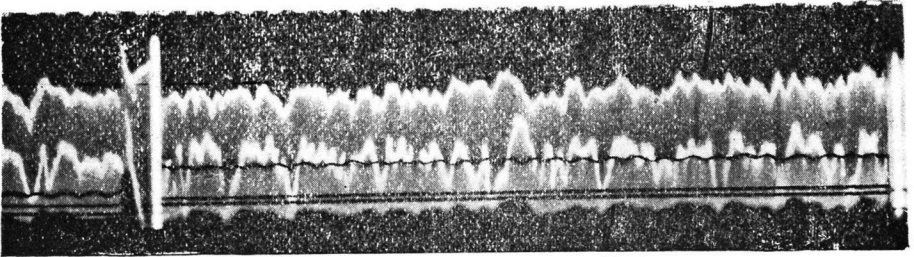


Рис. 6. Исходный биоэлектрический фон коры мозга кролика № 8.

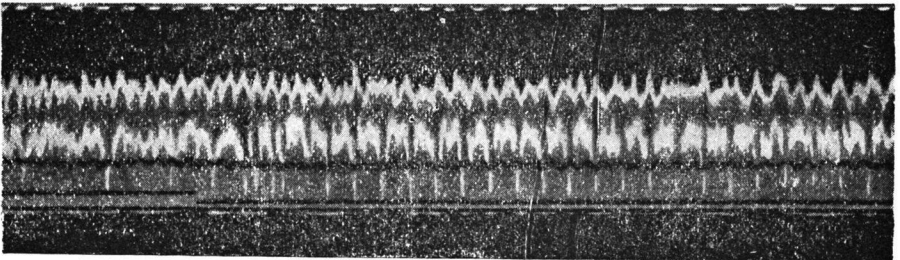


Рис. 7. Электrokортикограмма кролика № 8 при 15-м сочетании. Четкая сенсорная импульсация в зрительной зоне (внизу) и слабый дыхательный ритм в моторной зоне.

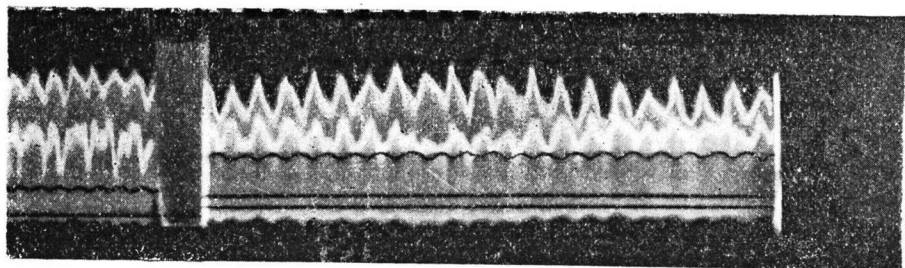


Рис. 8. Электrokортикограмма кролика № 8 после 55-го сочетания. Развитие дыхательных ритмов. Зрительная зона — внизу.

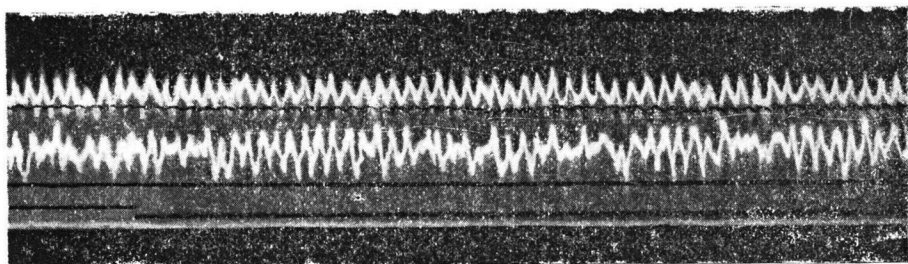


Рис. 9. Электrokортикограмма кролика № 8 при 71-м сочетании. Преобладание дыхательных ритмов над сенсорными. Зрительная зона — внизу.

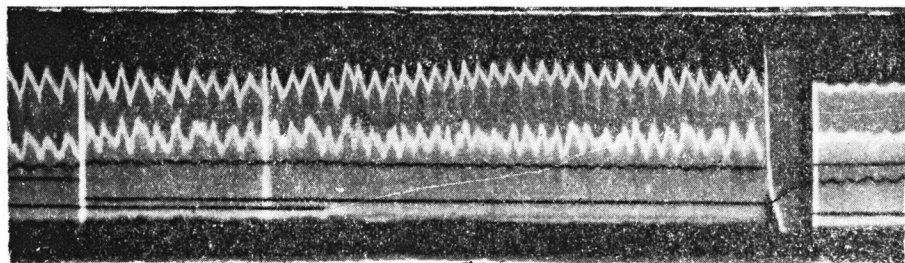


Рис. 10. Электrokортикограмма кролика № 7 при 70-м сочетании. Ускорение дыхания с началом морганий.

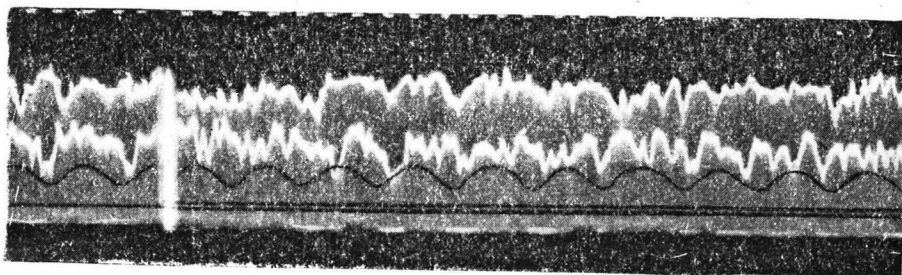


Рис. 11. Электrokортикограмма кролика № 8, находящегося в стадии наркотического сна.

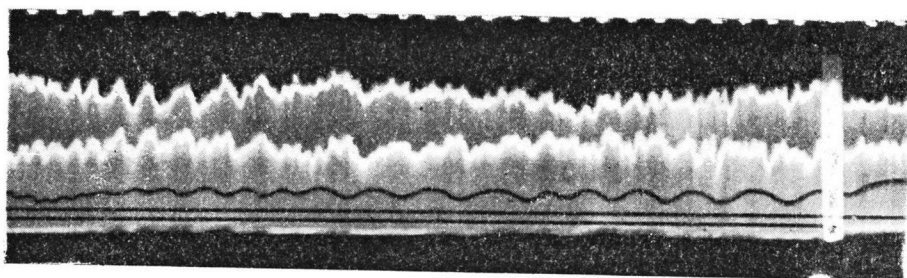


Рис. 12. Электrokортикограмма кролика № 8, находящегося в стадии наркотического сна.

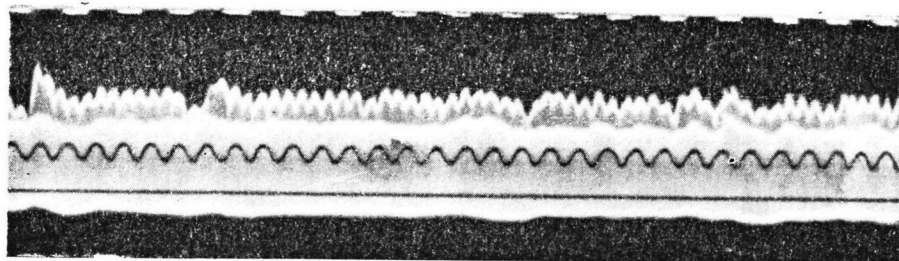


Рис. 13. Электrokортикограмма кролика № 6, находящегося в стадии наркотического сна.

в э. к. г. моторной зоны с дыханием. Такое же явление, в еще гораздо более четкой форме, имеет место в стадии, представленной на рис. 12 слева, до середины записи.

Напротив, у кролика № 6, у которого предварительно корково-дыхательный эффект выработан не был, наблюдались (рис. 13) лишь замедленные по сравнению с нормой α -волны, изредка сопровождаемые медленными волнами с периодом около 4 сек., в ритме, значительно более медленном, чем дыхание.

Как известно, Adrian и Matthews (1934) пришли к заключению, что у наркотизированного кролика корковые ритмы не совпадают с ритмом дыхания. Нам представляется, что наши результаты достаточно убедительно свидетельствуют о том, что такое совпадение может иметь место, а может и не наблюдаться, в зависимости от функционального исходного состояния животного при погружении его в сон, а также в зависимости от стадии наркоза.

При пробуждении кролика № 6 э. к. г. его сразу приняла обычный вид, тогда как э. к. г. кролика № 8 прошла через промежуточную стадию медленных колебаний без видимой связи с ритмом дыхания, а потом только восстановился корково-дыхательный эффект.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При попытке выработки условного оборонительного двигательного рефлекса при ритмичном применении условных и безусловных раздражений (Ливанов и Поляков, 1945) мы обнаружили, что у животного образовывалась временная связь между зрительной зоной (*area striata*) и сенсорно-моторной зоной (*regio praeventralis agranularis*) коры больших полушарий, находящая свое выражение в том, что при включении условного раздражителя (ритмично-светового мерцания) у животного внезапно ускорялось дыхание.

При этом мы смогли проследить и в некоторой мере проанализировать биоэлектрическую динамику при записи с тех же зон. Мы наблюдали распространение дыхательной ритмики сначала в сенсорно-моторной зоне, а затем (при продлении выработки) и в зрительной зоне коры с вытеснением из этой зоны импульсов, обычно сопровождающих стимуляцию зрительного анализатора. При наличии такого „корково-дыхательного“ эффекта в э. к. г. обеих зон наблюдаются в основном сплошь синхронные и синфазные колебания в ритме дыхания (или в виде любопытного исключения, α -ритмы).

С тех пор как Орбели и Кунстман (1924) в опытах на животном с деафферентированной конечностью доказали наличие в организме генерализованных дыхательных импульсов, накопилось немало экспериментальных фактов, свидетельствующих о том, что ритмика дыхания распространяется и на различные отделы центральной нервной системы.

В острых и в полухронических опытах Веселкин (1930, 1933) и Винокуров (1945) дополнили имеющиеся представления об универсальном распространении возбуждения, продуцируемого в ритме дыхания.

Васильев (1940) и независимо от него Волкинд (1947) показали, что собакам различных нервных типов свойственны определенные различные диапазоны дыхательных ритмов.

С электрофизиологической стороны также давно делались подобные наблюдения. Adrian и Buytendijk (1931) показали, что в изолированном головном мозгу золотой рыбки (*Cyprinus carassius*) можно наблюдать биоэлектрические колебания, протекающие в ритме дыхания и зарождающиеся в продолговатом мозгу.

Далее Adrian (1931) показал наличие биоэлектрических колебаний в ритме дыхания в изолированных ганглиях жука-плавунца (*dytiscus marginalis*).

Исследуя биоэлектрические колебания в regio parietalis коры мозга наркотизированного кролика, Adrian и Matthews (1934) пытались обнаружить связь между этими колебаниями и ритмом дыхания животного.

Известно, что дыхательный ритм вообще зачастую представлен в э. к. г. животных и человека (Jasper, 1937). Дыхательные ритмы в э. к. г. кролика обнаруживали Ливанов и его соавторы в цитированных выше работах.

Известно далее, что можно выработать ряд дыхательных условных рефлексов. Сюда следует отнести то повседневное наблюдение, что человек в состоянии произвольно менять ритм своего дыхания.

Таким образом как данные общей физиологии, так и данные электрофизиологии подтверждают наличие коркового представительства дыхательного цикла. Возможность доминирования в коре дыхательных ритмов и обнаруженный нами параллелизм их становления с „ритмичной“ работой на нормальном животном бросают новый свет на тесные связи коры с вегетативными центрами и, возможно, выявляют элементарный биоэлектрический коррелят процесса формирования временных связей.

Известен ряд фактов, свидетельствующих о том, что биологически важные ритмические процессы находят свой коррелят в коре в виде изо-ритмичных биоэлектрических колебаний. Таковы, например, случаи тремора, повидимому связанного с α -ритмом у человека (Jasper и Andrews, 1938), последовательных образов Пуркинью (Jasper и Cruikshank, 1937), клонических судорог при эпилепсии (Gibbs, Gibbs и Lennox, 1938).

Неудивительно, что универсально разлитый по организму дыхательный ритм может быть представлен в коре в виде ярких изо-ритмических с ним колебаний, как это имело место в наших опытах. Можно думать, что дыхательный компонент проявляется особенно ярко вследствие заторможенности двигательной оборонительной реакции и, что именно это условие существенно важно для того, чтобы сформировалась в коре та дыхательная доминанта, с которой мы имели дело.

Интересно отметить, что при этом наблюдается, по мере выработки, все более прогрессирующая „деафферентация“ коры, по крайней мере по биоэлектрическим показателям. Действительно, в конечной стадии становления корково-дыхательного эффекта в э. к. г. не находят своего отражения даже те афферентные стимулы, которые вызывают отчетливую реакцию животного, проявляющуюся как в поведении животного, так и в э. к. г.

Афферентная стимуляция, как известно, вовсе не всегда вызывает ответную резкую импульсацию в коре. У человека, например, известно широко распространенное явление депрессии или активации α -ритмики в ответ на внешнее раздражение (Berger, 1931). Это явление даже послужило основой для выработки условнорефлекторных изменений α -ритмики (Беритов и Воробьев, 1943). Таким образом, в согласии с нашими результатами, а также с принципиальными позициями школы И. П. Павлова, следует допустить, что на периферическое раздражение кора и по электрическим показателям реагирует по разному, в зависимости от создавшейся биологической ситуации и той роли, которую в ней играет данный стимул.

В какой мере в описанном феномене участвуют и подкорковые образования? Относительно ответа на этот вопрос мы пока находимся в таком же затруднительном положении в каком уже находились впервые сформулировавшие его Adrian и Matthews (1934). С тех пор ряд электрофизиологических работ (Dusser de Varenne и McCulloch, 1938; Dow,

1938; Snider и Stowell, 1944) показал существенное значение для корковой активности подкорковых связей коры и подчеркнул взаимопереплетение корковой деятельности и влияний подкорковых образований, в особенности *thalami optici* и мозжечка.

Учение акад. Л. А. Орбели о генерализованной роли дыхательной (вегетативной) иннервации и об универсальном влиянии на организм *thalami optici* и мозжечка находит, таким образом, подтверждение в совокупности этих данных.

РЕЗЮМЕ

1. В хронических опытах на кроликах с условными ритмическими световыми раздражениями и с изо-ритмическими болевыми раздражениями в качестве безусловного раздражителя были подвергнуты исследованию вопросы биоэлектрической динамики коры.

2. Было показано, что четкий ритм потенциалов моторной зоны (коры), более медленный, чем α -ритм, постоянно в точности соответствует ритму дыхания животного даже в случаях резких его изменений.

3. Выступающий и, в результате ритмичной выработки, длительно удерживающийся в коре ритм биотоков отличен от ритма раздражений и не находится в кратном отношении к нему. Этот ритм является корковым представительством ритма дыхания.

4. Ритм моторной зоны коры зачастую имеет свое отражение в зрительной зоне. В таких случаях, в результате подкрепления нескольких десятков световых раздражений изо-ритмичными болевыми раздражениями, в коре вырабатывается картина изоритмичных и синфазных колебаний потенциалов обеих зон в ритме дыхания.

5. По мере применения все большего числа изо-ритмичных сочетаний световых и болевых раздражений, из зрительной зоны исчезает та импульсация, которая до выработки соответствует стимуляции зрительного анализатора. Закрепление „дыхательной“ связи зрительной зоны с моторной находит свое полное выражение в том факте, что в конечном итоге обе зоны по электрическим показателям работают синхронно. Тогда в зрительной зоне, как и в моторной, наблюдаются по существу один лишь дыхательный ритм и его изменения. Афферентной импульсации не видно, а эфферентная специфична и четко проявляется.

6. Межзонная „дыхательная“ связь может быть „спонтанной“ нечеткой или же прочно выработанной. При наличии связи и при не слишком частом дыхательном ритме применение светового раздражителя вызывает скачкообразное ускорение ритма дыхания и сопряженных корковых биопотенциалов. В пределе, учащенное дыхание по ритму сливается с α -ритмом.

7. Явления становления и удержания дыхательного ритма потенциалов в коре наблюдались не на всех животных. В одном случае наблюдалась исключительно сильная разлитость по коре α -волн. В этом случае связь все же вырабатывалась и проявлялась как в учащении дыхания при подаче света, так и в наличии сопряженных изменений моторных и зрительных корковых электрических колебаний.

8. Изредка резкие движения конечности наблюдались при включении светового раздражения. Эти движения не принимали характера прочного условного оборонительно-двигательного рефлекса и также вызывали сильные учащения дыхательного ритма и соответствующие ускорения сопряженных колебаний потенциалов коры.

Угасания „корково-дыхательной“ ритмики при длительной работе с ритмическими световыми и изо-ритмичными болевыми раздражениями

не наблюдалось. Пониженная электрическая активность коры соответствовала заторможенному ее состоянию, в частности вследствие утомленности животного.

10. Сопряженность „спонтанных“ и, в особенности, четко выступающих при такой ритмичной работе с животными медленных совместных колебаний моторной и зрительной зон коры мозга в ритме дыхания, повидимому, выражает собой случай временной связи зрительного анализатора с моторной зоной.

11. Опыты с наркотизацией эфиром нормального животного с выработкой дыхательной ритмикой в коре и с межзонной связью частично давали картину точного соответствия дыхательного и коркового ритмов в состоянии наркотического сна. Такого соответствия не было обнаружено в аналогичных опытах у кролика без дыхательных ритмов в коре. В этом случае наблюдалась разлитость по коре α -волн, более медленных, чем в норме, и очень медленных ритмов с периодом около 4 сек. (более медленных, чем дыхание).

ЛИТЕРАТУРА

- Беритов И. и А. Воробьев, Тр. Инст. физиолог. АН Груз. ССР, 5, 369, 1943
 Васильев М. Ф., 7-е совещ. по физиолог. пробл., М., 1940.
 Веселкин П. Н., Арх. биолог. наук, 30, 491, 1930; 33, 189, 1933.
 Винокуров В. А., Физиолог. журн. СССР, 37, 283, 1945.
 Волкинд Н. Я., Тр. Инст. эволюц. физиолог. и патолог. в. н. д. им. акад. И. П. Павлова, 7, 63, 1947.
 Гуревич Б. Х. Физиолог. журн. СССР, 54, 299, 1948.
 Ливанов М. Н., Физиолог., журн., 28, 157, 1940; Журн. общ. биолог., 5, 9, 1944.
 Ливанов М. Н. и К. Л. Поляков, Изв. АН. СССР, сер. биолог., № 3, 286, 1945.
 Ливанов М. Н. и А. М. Рябиновская, Тезисы Совещ., посвящ., 10-летию со дня кончины И. П. Павлова, 39, 1946.
 Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. 3-е изд., 1938.
 Орбели Л. А. и К. И. Кунстман. Изв. Научн. инст. им. Лесгафта, 9, 2, 1924.
 Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. 498, 1938.
 Adrian E., J. Physiol., 72, 132, 1931; 88, 127, 1936.
 Adrian E. a. F. Buytendijk, J. Physiol., 77, 121, 1931.
 Adrian E. a. B. Matthews, J. Physiol., 87, 440, 1934.
 Bartley S. H., J. exper Psych., 27, 624, 1940.
 Bartley B. a. G. Bishop, Amer. J. Physiol., 103, 159, 1933.
 Berger H., Arch. f. Psychiatr., 94, 16, 1931.
 Dow R. S., J. Physiol., 94, 67, 1933.
 Drohocki Z. et J. Drohocka, C. R. Soc. Biol., 130, 95, 1939.
 Dusser de Barenne J. a. W. McCulloch, J. Neurophysiol., 7, 176, 1938.
 Gerard R., W. Marshall a. L. Soul, Arch. Neurol., 36, 675, 1936.
 Gibbs F., E. Gibbs a. W. Lennox, Amer. J. Physiol., 95, 255, 1938.
 Jasper H., J. Gen. Psychol., 74, 98, 1936; Psychol. Bull., 34, 411, 1937.
 Jasper H. a. H. Andrews, J. Neurophysiol., 7, 87, 1938.
 Jasper H. a. R. M. Cruikshank, J. Gen. Psychol., 17, 29, 1937.
 Kornmüller A., Zschr. f. Neurol., 158, 244, 1937.
 Lorente de No R., J. Neurophysiol., 7, 187, 207, 1938.
 Rose M. S., J. für Psychol. u. Neurol., 45, 264, 1933.
 Snider R. S. a. B. Stowell, J. Neurophysiol., 7, 331, 1944.

ОБРАЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ ЛЯГУШКИ

А. В. Риккль

Отдел общей физиологии Института экспериментальной медицины Академии
Медицинских Наук СССР, Ленинград

Поступило 15 VII 1946

Проблеме химической передачи возбуждения в нервных окончаниях периферической нервной системы — вегетативной и соматической — посвящена огромная литература, но вопрос о химической передаче возбуждения в нервных клетках освещен значительно меньше.

Экспериментальный материал, касающийся последнего вопроса, относится, главным образом, к нервным ганглиям. В отношении же химической передачи возбуждения в клетках центральной нервной системы имеются лишь отдельные работы. Последнее, очевидно, объясняется сложностью изучаемого объекта и малой его доступностью, вследствие особенностей его анатомического строения.

Тем не менее, стремление исследователей доказать самый факт образования активных веществ в центральной нервной системе и открыть их природу создало большое разнообразие подходов и методов исследования. Однако большинство из них включает слишком много компонентов и выявляет лишь суммарные эффекты гуморальной передачи возбуждения, наблюдаемые, главным образом, при патологических состояниях мозга (Dikshit, 1934; Разенков, 1935; Блинова, 1936; Цейтлин и Базарова, 1936; Анашкин и Бабский, 1936; Minz, 1936; Schweizer и Wright, 1937; Кассиль, 1937; Распопова, 1938; Маркосян, 1938; Бабский, 1938; Рубель, Фрид и Кислинский, 1939). Применение физиологически неадекватных раздражителей, которые создают патологические условия деятельности мозга и других органов, сопровождается слишком сильным потрясением всего организма. При таких условиях опыта трудно говорить о химических посредниках передачи возбуждения в нервных центрах, так как в кровь, несомненно, могут поступать продукты инкреторных желез, продукты общего обмена мозга и других органов.

Наши исследования были направлены на то, чтобы уловить специфические вещества, образующиеся в клетках нервных центров при их адекватном раздражении.

Первые результаты наших опытов, доказывающие возможность образования химических медиаторов в нервных центрах продолговатого мозга кошки, были нами сообщены ранее (Риккль, 1933, 1934а).

Эти результаты говорят о том, что кровь, оттекающая от головного мозга в период раздражения центрального конца блуждающего нерва, обладает действием на дыхательный центр, аналогичным действием блуждающего нерва, т. е., так же, как и блуждающий нерв, вызывает остановку или замедление дыхания (Риккль, 1934б). По прошествии

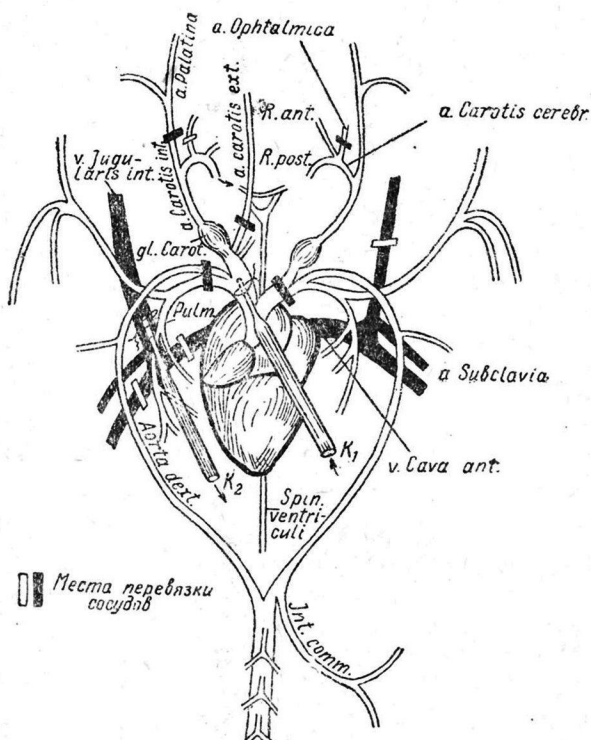
1—2 мин. после взятия крови, эти свойства исчезают. Ряд специальных опытов показал, что в крови при адекватном раздражении дыхательного центра продолговатого мозга появляются ацетилхолиноподобные вещества.

Но дыхательный центр является слишком сложным объектом исследования, так как с его деятельностью связан целый комплекс разнообразных изменений. Поэтому для подтверждения факта образования химических веществ, участвующих в передаче возбуждения в нервных центрах, нами был избран более простой и методически более доступный объект — головной мозг лягушки.

В головном и спинном

мозгу лягушки *in vitro* было констатировано наличие ацетилхолина (Cortegiani и Gautrelet, 1937; Ed. и El. Stedman, 1937; Loewi, 1937). Образование ацетилхолина в спинном мозгу лягушки было обнаружено при непосредственном (Minz, 1936) и рефлекторном (Блинова, 1936; Распопова, 1938) его раздражении. Нас интересовала возможность обнаружения химических посредников передачи возбуждения в головном мозгу лягушки при более или менее адекватном его раздражении.

Для разрешения указанного вопроса была разработана специальная методика перфузии головного мозга лягушки.



ис. 1. Схема перфузии головного мозга лягушки.
 K_1 — артериальная канюля; K_2 — венозная канюля.

МЕТОДИКА

Лягушка под эфирным наркозом помещалась на пробковой пластинке брюшной поверхностью вверх. Грудная клетка вскрывалась и обнажалось сердце с прилегающими кровеносными сосудами.

С правой стороны перевязывались *a. carotis externa* с прилегающими к ней венами, *aorta dextra* и легочно-кожная дуга, снабжающие кровью верхние конечности и часть туловища. Затем отпрепаровывались правый и левый блуждающие нервы. В дугу *trunci dextri* вставлялась короткая канюля, через которую пропускался рингеровский раствор под давлением 25—30 см водяного столба.

Так как нижняя и средняя ветви *trunci* и *a. carotis ext.* были перевязаны, жидкость, направлялась только через *glomus caroticus* в *a. carotis int.*, откуда распределялась по сосудам нижней челюсти, глаза, отчасти языка и мозга.

После того как рингеровский раствор начал поступать в *a. carotis int.*, быстро вставлялась тонкая канюля в ранее отпрепарованную *v. jugularis int.*, и перевязывались сосуды левой стороны (*trunci sin.* и *v. cava*). Для того чтобы исключить попадание жидкости по мелким анастомозам в общий кровоток, сердце у места выхода сосудов перевязывалось и удалялось. Точно так же производилась перевязка языка, нижней челюсти вместе с кожей и мышцами, после чего выше перевязки эти органы удалялись. Открывался доступ к верхней поверхности ротовой полости, что давало возможность сравнительно легко отпрепаровать тройничный нерв. Последняя лигатура накладывалась (вместе с мышечным пучком) на *a. ophthalmica*, отходящую от *a. carotis int.* После всех

указанных перевязок рингеровский раствор поступал из *a. carotis int.* по *a. cerebralis* к мозгу.

Так как сосуды мозга одной стороны анастомозируют с аналогичными сосудами противоположной стороны, то питающий раствор омывал весь мозг, хотя и направлялся в сосуды только правой стороны.

Из мозга перфузат поступал по мелким венам в *v. jugularis int.* и из нее в отводящую канюлю. Схема перфузии дана на рис. 1. Сиянка, введенная в артериальную канюлю, через несколько секунд появляется в венозной канюле. Окрашиваются оболочки головного мозга и само вещество мозга, особенно лобные доли и продолговатый мозг. После того как началась перфузия головного мозга и перфузат вытекал чистым, без примеси крови, блуждающий или тройничный нерв располагался на электродах. Собирался „контрольный“ перфузат, а затем раздражался индукционным током центральный конец *n. vagi* или *n. trigemini* в течение 40—60 сек. В период раздражения и по окончании его в первые 1—2 мин. собирался перфузат, активность которого, так же как и контрольного, испытывалась на изолированном сердце лягушки по Штраубу. Скорость тока перфузата — 0.5 мл в 1 мин. При некоторой модификации методики перфузат, оттекающий от мозга, направлялся непосредственно к сердцу *in situ* второй лягушки, помещенной рядом с первой. Это сердце служило тестобъектом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перфузат, полученный из венозной канюли до раздражения нервов и испробованный как контроль на изолированном сердце лягушки, в подавляющем большинстве случаев никакого эффекта не оказывал или вызывал иногда небольшое увеличение амплитуды сердечных сокращений. Перфузат, полученный из мозга в период раздражения центрального конца *tr. vagosympathici* или по окончании раздражения последнего и испытанный на изолированном сердце, вызывал отрицательные ино- и хронотропный эффекты (рис. 2). При прибавлении физостигмина к перфузату или при эзеринизации питающей жидкости вагомиметические эффекты выявлялись чаще и более резко.

Эти опыты указывали на то, что нервные импульсы, приходящие к мозгу во время раздражения центрального конца *tr. vagosympathici*, вызывают образование ацетилхолина, который и уносится перфузатом. Подтверждением этого явились опыты с атропином, который снимал эффект от „активного“ перфузата.

При испытании перфузата, полученного из мозга во время раздражения *tr. vagosympathici*, на атропинизированном в течение 10—15 мин. сердце, не только не обнаруживалось никаких отрицательных ино- или хронотропных изменений амплитуды сокращений, но выявлялся стимулирующий эффект (рис. 3, C), в то время как на другом неатропинизированном сердце этот же перфузат вызывал понижение амплитуды сердечных сокращений (рис. 3, D).

Ацетилхолин в концентрации 1:25 млн вызывал эффект такой же интенсивности (рис. 3, B), как и примененный до атропинизации этого сердца „активный“ перфузат (рис. 3, A).

Обращает на себя внимание тот факт, что иногда „активный“ перфузат мозга оказывал стимулирующее действие на деятельность изолированного сердца, причем после атропинизации этот стимулирующий эффект был выражен значительно сильнее, чем до атропинизации.

В своих первых опытах Loewi (1921, 1922) приводит примеры, когда рингеровский раствор, взятый из сердца в период раздражения блуждающего нерва, будучи перенесенным на другое изолированное сердце, оказывал не отрицательное, а положительное инотропное действие на последнее. Это явление может находить объяснение или в том, что при раздражении *tr. vagosympathici* (и в сердце, и в мозгу) возможно образование веществ двоякого рода (ваго- и симпатикоподобных), или в том, что при раздражении блуждающего нерва, в силу физиологи-

ческого антагонизма, проявляется компенсирующее действие симпатического нерва, что опять-таки может привести к образованию веществ обоого рода.

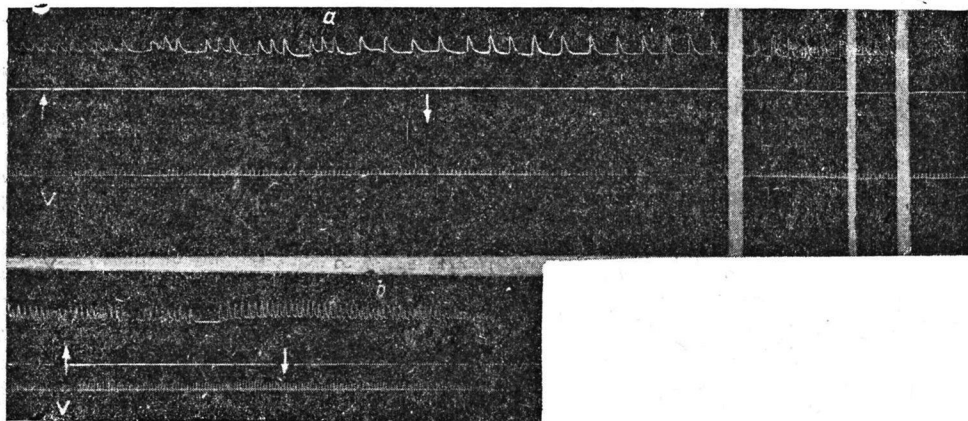


Рис. 2. Действие „вагального“ перфузата мозга на сердце лягушки. ↑ — начало раздражения центрального конца *tr. vagosympathici*; ↓ — окончание раздражения ствола. Отметка времени — 1 сек.

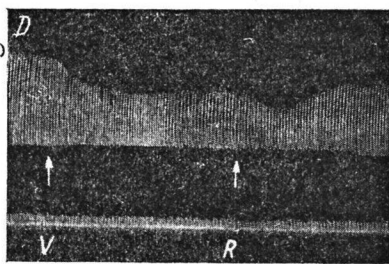
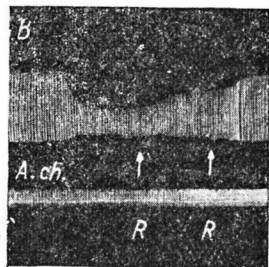
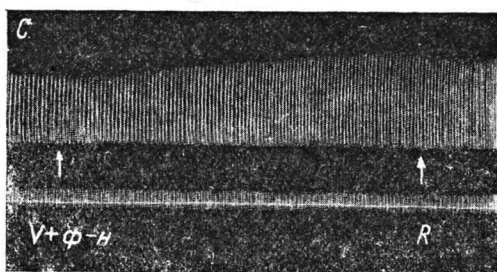
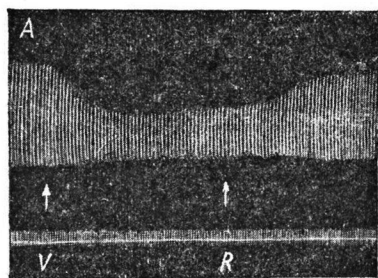


Рис. 3. Отсутствие эффекта от перфузата мозга, полученного при раздражении *tr. vagosympathici*, на атропинизированном сердце лягушки.

A — действие перфузата на неатропинизированное сердце; *B* — действие ацетилхолина (1:25 млн) на это же сердце; *C* — отсутствие эффекта от действия перфузата на это же, но атропинизированное, сердце; *D* — действие того же перфузата на второе неатропинизированное сердце; *V* — смена рингеровского раствора на перфузат; *R* — смена перфузата на рингеровский раствор; *V+ф-н* — перфузат + физостигмин. Отметка времени — 1 сек.

Такие смешанные или даже противоположные эффекты нам приходилось наблюдать в наших опытах неоднократно; так, кровь оттекавшая

от мозга после раздражения блуждающего нерва, вызывала не задержку, как обычно, а усиление дыхания.

При поступлении эзеринизированного перфузата из мозга первой лягушки, вне раздражения нервов, к сердцу второй, после того как установилось постоянное количество притекающей жидкости, сердце работало ритмично.¹ Через 20—30 сек. от начала раздражения головного конца *tr. vagosympathici* первой лягушки, сердце второй лягушки замедляет свою работу (рис. 2, *a*) или останавливается вовсе на несколько секунд (рис. 2, *b*).

Наблюдающееся в дальнейшем повышение амплитуды сокращений при замедленном ритме связано скорее всего с увеличением в сердце количества непрерывно притекающей жидкости. Накопляясь в сердце, вследствие его остановки, жидкость повышает в нем давление и этим

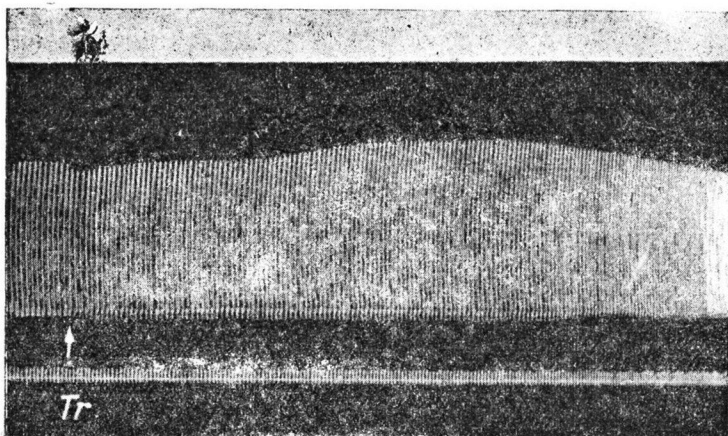


Рис. 4. Действие перфузата мозга, полученного при раздражении центрального конца *p. trigemini*. *Tr* — смена рингеровского раствора на перфузат. Отметка времени — 1 сек.

способствует более интенсивным сокращениям сердечной мышцы. По прекращении раздражения нерва работа сердца постепенно выравнивается и через несколько минут возвращается к исходному состоянию.

Перфузат, оттекающий от мозга лягушки во время раздражения центрального конца тройничного нерва, при перенесении на изолированное сердце вызывает эффект, противоположный тому, который наблюдался от перфузата, полученного при раздражении *tr. vagosympathici*, а именно: амплитуда сокращений сердца постепенно возрастает (рис. 4).

Ряд контрольных опытов показал, что механический фактор (смена рингеровского раствора до и после применения „активного“ перфузата) не играет никакой роли в течении наблюдаемой реакции (рис. 5).

Головной мозг лягушки отмывается от крови не сразу, и в отдельных порциях перфузата может присутствовать некоторое количество эритроцитов (4—7 в поле зрения). Чтобы проверить, не могла ли быть отнесена получаемая от перфузата активизация деятельности сердца

¹ Необходимо подчеркнуть, что при данной модификации опыта требуется выполнение одного неперемного условия, а именно: жидкость из мозга должна поступать к сердцу под постоянным давлением, иначе говоря, наполнение сердца должно быть равномерным, в противном случае величина амплитуды сердечных сокращений будет меняться независимо от гуморальных факторов.

за счет стимулирующего действия крови, производилось, наряду с „активным“ перфузатом, испытание крови в разведении 1:50 тыс. В последнем случае никакого эффекта на сердце не наблюдалось, перфузат же, по-прежнему вызывал усиление сердечных сокращений (рис. 5).

После стояния перфузат не теряет своей активности. Отрицательных ино- или хронотропных изменений деятельности сердца от перфузата мозга, собранного во время раздражения *n. trigemini*, никогда не наблюдалось. Атропинизация сердца также эффекта не снимала.

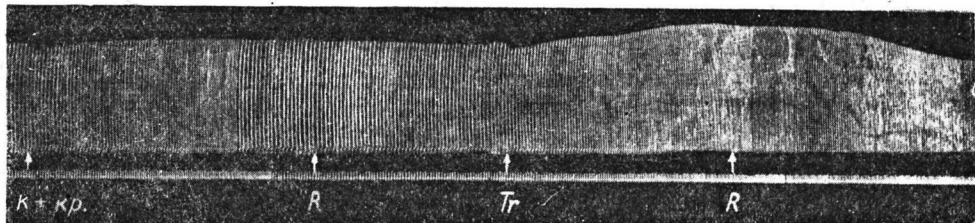


Рис. 5. Сравнительное действие крови, рингеровского раствора и перфузата мозга, полученного при раздражении *n. trigemini*, на изолированное сердце лягушки.

R + kp — смена рингеровского раствора на кровь (1:50 тыс.); *R* — смена крови на рингеровский раствор; *Tr* — смена рингеровского раствора на „активный перфузат“. Отметка времени — 1 сек.

Все изложенное позволяет сделать вывод, что в головном мозгу лягушки при его адекватном возбуждении образуются биологически активные вещества. При раздражении центрального конца *tr. vagosympathici* появляющиеся в перфузате вещества имеют, преимущественно, ацетилхолиноподобный характер действия. При раздражении центрального конца тройничного нерва в мозгу лягушки образуются вещества, действие которых сходно с действием адреналина.

ЛИТЕРАТУРА

- Анашкин Н. М. и Е. Б. Бабский, Бюлл. exper. биол. и мед., 2, №5, 1936.
 Бабский Е. Б., Учен. зап. Каф. физиол. Моск. Гос. пед. инст., 7, 1938.
 Блинова А. М., Бюлл. exper. биол. и мед., 7, 219, 222, 1936.
 Кассиль Г. Н., Бюлл. exper. биол. и мед., 4, 226, 1937.
 Маркосян А. А. Физиол. журн. СССР, 24, №5, 1938.
 Разенков И. П. Тезисы XV Междунар. физиол. конгр., 349, 1935.
 Распопова, Учен. зап. Моск. Гос. пед. инст., 7, 115, 1933.
 Риккль А. В., Доклад в Ленингр. общ. физиол. 23 XII 1933; Матер. к V Всес. съезду физиол., биохим. и фармакол. Тезисы и авторефераты, 33, 1934а; Физиол. журн. СССР, 78, 900, 1934б; Материалы к вопросу о химической передаче возбуждения. Диссерт., Л., 1940.
 Рубель, Фрид и Кислинский, Физиол. журн. СССР, 27, №1, 1939.
 Цейтлин С. М. и Е. В. Базарова, Бюлл. exper. биол. и мед., 2, №3, 1936.
 Corteggiani et Gautrelet, C. R. Soc. Biol., 725, 944, 1937.
 Dikshit, J. Physiol., 87, 332, 1934.
 Loewi O., Pflüg. Arch., 189, 239, 1921; 193, No. 2, 1922; 239, No. 4, 1937.
 Minz, C. R. Soc. Biol., 722, 1214, 1936.
 Schweizer a. Wright, J. Physiol., 89, 165, 1937.
 Stedman Ed. a. El. Stedman, J. Physiol., 89, No. 3, 1937.

ВЛИЯНИЕ СЕЧЕНОВСКОГО ТОРМОЖЕНИЯ НА СОБСТВЕННЫЙ РИТМ СПИННОГО МОЗГА¹

Г. А. Левитина и А. Н. Магницкий

Электрофизиологическая лаборатория ВИАМ им. Горького

Поступило 19 XI 1946

Возбудимые системы являются системами аperiodическими, т. е. такими, в которых одиночный стимул дает одиночный ответ.

Однако под влиянием некоторых воздействий (например осаждения Са) возбудимую систему можно превратить в систему периодическую. Тогда одиночный стимул будет порождать множественный ритмический ответ. Если подвергать возбудимую ткань длительному воздействию, например химическому, или пропускать через нее постоянный ток, то также возникает множественный ритмический ответ. Некоторые авторы считают, что эти ритмы можно сравнивать с естественными.

Вероятно филогенетически более ранней формой деятельности возбудимой ткани является спонтанный ритм. Этот ритм затем подавляется. Фактор, подавляющий естественный ритм и превращающий более примитивную периодическую систему в более высоко организованную аperiodическую, можно назвать „демпфированием“ или „амортизацией“ (Moppier и Corréе, 1939). В амортизированной ткани сохраняется потенциальный ритм. Длительное раздражение, например, постоянным током, ослабляет демпфирование и превращает возбудимую ткань в периодическую систему. Аperiodическая система не способна к резонансу и дает лишь „парарезонанс“. Превратившись в периодическую систему, она дает резонанс. В аperiodической возбудимой системе длительное раздражение дает возбуждение только в момент включения и в момент выключения. Однако во многих случаях и во все время действия раздражителя возникают ритмические волны возбуждения (например, замыкательный тетанус при действии постоянного тока на нерв).

В этих случаях длительное раздражение ослабляет демпфирование и проявляет потенциальный ритм возбудимой системы. В периодических возбудимых системах, в которых нет демпфирования, наблюдается спонтанный ритм (например в сердце, в мозгу и т. п.).

Ритм, который проявляется при длительном раздражении, называется „собственным ритмом“. Он зависит от физиологических свойств ткани. Собственный ритм определяет оптимальную частоту. Раздражение в ритме, который соответствует собственному ритму, дает наибольший эффект при наименьшей силе раздражения (оптимум частоты Введенского). Усиливая раздражение, можно получить ответ, точно передающий ритм

¹ Доложено на I сессии Московского общества физиологов, биохимиков и фармакологов в январе 1941 г.

раздражения и при частоте раздражения более высокой, чем собственный ритм. Однако если частота раздражения значительно превосходит собственный ритм, то и при усилении раздражения ткань начинает трансформировать его ритм. Тот наибольший ритм, который ткань может еще передать при усилении раздражения, называется „максимальным ритмом“. Введенский принимает максимальный ритм за величину, характеризующую функциональную лабильность; так как максимальный ритм является функцией собственного ритма, то и собственный ритм является показателем лабильности.

Определение лабильности при помощи собственного ритма во многих отношениях удобнее, чем при помощи максимального ритма.

Отсюда возникает интерес к изучению вопроса о влиянии торможения на собственный ритм. Известно, что торможение понижает собственный ритм (например отрицательное хронотропное действие блуждающих нервов на сердце).

Нам представлялось интересным выяснить влияние центрального торможения на собственный ритм мозга. Предметом настоящей работы было изучение влияния сеченовского торможения на собственный ритм спинного мозга. Опыты производились на лягушках — преимущественно на больших экземплярах *Rana temporaria* и в меньшем числе случаев на *Rana ridibunda*.

Собственный ритм спинного мозга вызывался пропусканием через него постоянного тока; анод (точечный электрод) располагался в поясничной области, а катод в виде пластинки подкладывался под голову лягушки, лежащей спиной вверх. Спинальномозговой канал в части опытов вскрывался и дифферентный точечный электрод прикладывался непосредственно к мозгу (оболочки не удалялись); в другой части опытов спинальномозговой канал не вскрывался и дифферентный электрод располагался на позвоночнике после удаления кожи и мышц спины. В части опытов анод располагался на коже.

В большинстве опытов регистрировались токи действия при помощи шлейфа № 4 шестилейфного осциллографа Сименс и Гальске через четырехкаскадный усилитель с металлическими лампами, с частотой характеристики 2000—5000 Hz. Чувствительный усилитель 2 мм на 1 μV , коэффициент усиления 30 тыс.

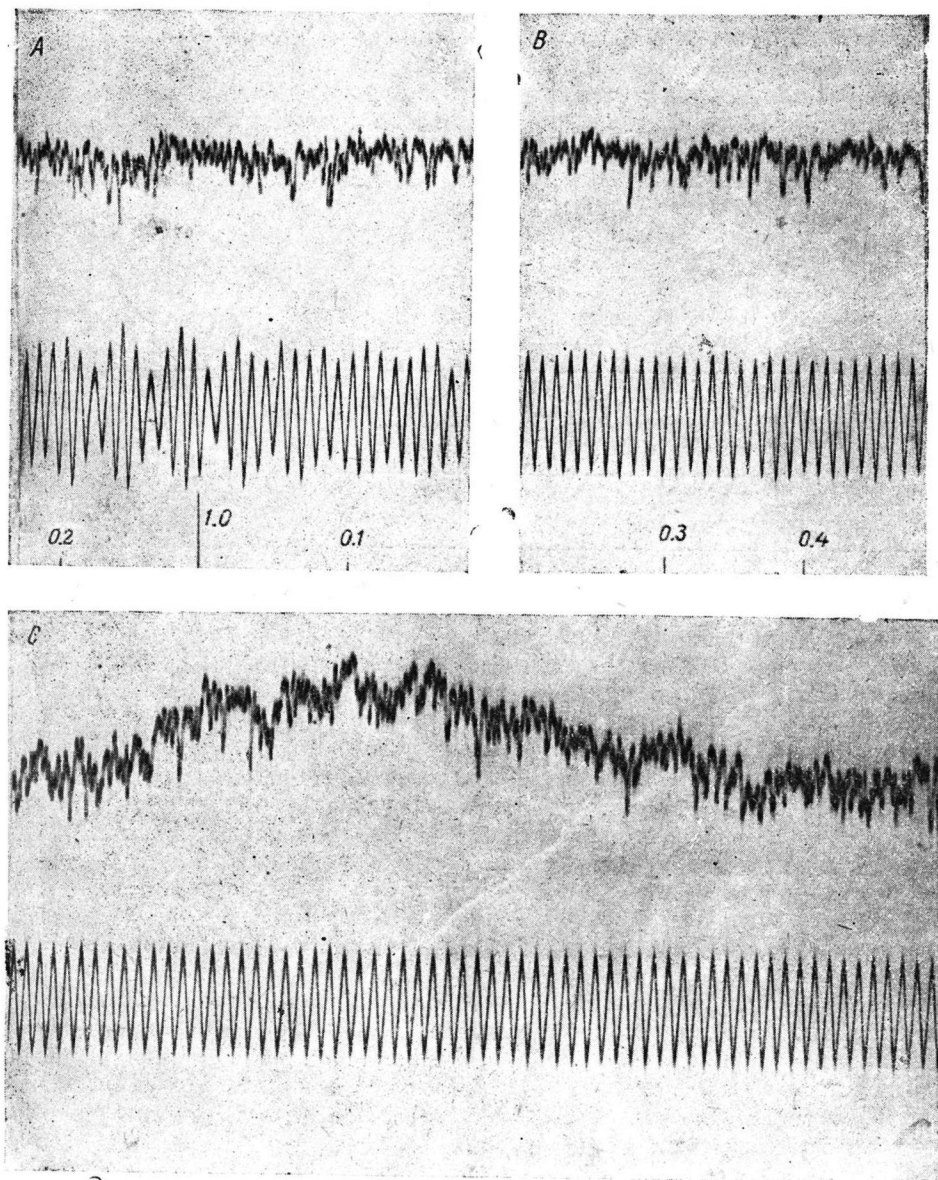
N. ischiadicus отпрепаровывался на бедре и перерезался возможно дистальнее. Отведение в большинстве случаев было униполярным. Дифферентный электрод располагался на проксимальном участке, индифферентный — на дистальном, предварительно разможенном конце. Нерв приподнимался над бедром и лежал на серебряных отводящих электродах (воздушная изоляция). Мышцы бедра в части опытов удалялись, а в части опытов покрывались резиной. Другая лапка служила для того, чтобы контролировать развитие сеченовского торможения. Сеченовское торможение вызывалось приложением кристалла поваренной соли, согласно описанию Сеченова.

Порядок опыта таков. После препаровки, описанной выше, определялось время рефлекса по Тюрку на здоровой контрольной лапке, после чего пропускался постоянный ток напряжением 2—4 V, вызывавший судороги, и возникающие в седалищном нерве токи регистрировались осциллографом. После этого на разрез головного мозга накладывался кристалл NaCl и через спинной мозг вновь пропускался постоянный ток, вызывавший судороги, и вновь регистрировались токи *n. ischiadici*. Наличие торможения проверялось на контрольной лапке при помощи кислотного раздражения. Затем кристалл соли снимался и разрез мозга тщательно промывался рингеровским раствором и вновь производилось раздражение спинного мозга постоянным током и регистрировались токи действия. В небольшом количестве опытов регистрировались токи действия *m. semitendinosi* при помощи струнного гальванометра (большая модель Эдельмана). Оба способа регистрации дали одинаковые результаты. Всего был произведен 31 опыт.

Для того, чтобы проверить не вызывается ли регистрируемый нами ритм петлями тока на двигательном нерве, мы в конце каждого опыта, не смещая электродов раздражающего постоянного тока, разрушали спинной мозг и после этого вновь пропускали постоянный ток той же силы, что и во время опытов. В этом случае токов действия в нерве не возникало. Следовательно, во время опыта мы действительно регистрировали импульсы, вызванные постоянным током в спинном мозгу.

Характер получаемых нами осциллограмм виден на рисунке 1, на котором приведена типичная осциллограмма. Как видно из рисунка, под влия-

нием постоянного тока возникают токи действия изменчивой амплитуды. Кривая представляет собой сложный ритм, состоящий из нескольких ритмов. Повидимому нейронам и отдельным элементам нейрона свойственны



Влияние сеченовского торможения на ритм токов действия (верхняя кривая) п. ischiadicі, вызываемых пропусканием через спинной мозг постоянного тока восходящего направления (анод на области поясничных позвонков).
 А — норма; В — ритм токов действия во время сеченовского торможения (кристалл NaCl наложен на разрез thalami optici); С — ритм токов действия во время восстановления от сеченовского торможения (после удаления кристалла соли с разреза thalami optici);
 отметка времени (нижняя кривая) 0.01 секунды.

разные ритмы и разные амплитуды. Не подвергая кривые математическому анализу, визуально можно приблизительно отличить в норме три ритма редкого колебания: при частоте 50 Hz с амплитудой в 10 мм, 100 Hz с амплитудой в 5 мм и 200 Hz с амплитудой в 3 мм. На фоне сеченов-

ского торможения имеются те же частоты, что и в норме, но к ним еще присоединяется медленное колебание с частотой 12 Hz. Весьма вероятно, что эти волны соответствуют волнам возбуждения, протекающим по симпатической нервной системе, которые и вызывают сеченовское торможение.

После удаления кристалла NaCl ритмы не меняются, но появляются добавочные, очень редкие волны (4 Hz). Это, повидимому, артефакт, связанный с движением лягушки. Поэтому мы не принимали их во внимание. Суммарный подсчет частоты без выделения отдельных ритмов дает частоту 180—200 Hz, которая не меняется под влиянием сеченовского торможения.

Такие же результаты получены и в других опытах. В табл. 1 приведено 9 типичных опытов.

Таблица 1

Влияние сеченовского торможения на собственный ритм спинного мозга, вызываемый постоянным током

№№ опытов	Исходный ритм	Собственный ритм во время сеченовского торможения		Собственный ритм после прекращения торможения		Примечание
		I регистрация	II регистрация	I регистрация	II регистрация	
1	200	200	200	200	200	} Во время сеченовского торможения амплитуда снизилась
2	180	180	—	—	—	
3	160	160	140	160	180	
4	140	150	160	160	—	
5	160	140	—	160	—	
6	166	166	—	—	—	
7	160	160	—	160	—	} Во время сеченовского торможения амплитуда снизилась
9	200	200	—	200	—	
8	100	130	—	—	—	

Амплитуда под влиянием сеченовского торможения несколько снижается, однако не во всех случаях.

Так как постоянный ток, которым вызывался собственный ритм, мог снимать сеченовское торможение, то нами была поставлена серия опытов, в которой собственный ритм вызывался введением под кожу 1—2 мл 1⁰/₀-го раствора стрихнина.

Порядок опыта и регистрация токов действия п. ischiadici такие же, как и в первой серии опытов. Всего было поставлено 17 опытов.

Результаты пяти типичных опытов этой серии приведены в табл. 2. Частота в этих опытах иногда была выше, чем в опытах с постоянным током и доходила до 380 Hz. Вероятно, это связано с десинхронизацией спинного мозга, вызываемой стрихнином.

И в этой серии опытов в большинстве случаев собственный ритм спинного мозга не менялся под влиянием сеченовского торможения. Лишь в некоторых случаях наблюдалось небольшое учащение ритма.

Как и в опытах первой серии, во многих случаях во время сеченовского торможения амплитуда снижалась.

Описанные опыты приводят к выводу, что сеченовское торможение не меняет собственного ритма спинного мозга. Это может объясняться либо тем, что применяемое нами раздражение вызывало собственный ритм не тех элементов спинного мозга, которые являются точкой приложения для сеченовского торможения, либо тем, что сеченовское торможение вообще не влияет на собственный ритм.

Таблица 2

Влияние сеченовского торможения на собственный ритм спинного мозга, вызываемый введением под кожу 1 мл 1⁰/₀-го раствора стрихнина

№№ опытов	Исходный ритм	Собственный ритм во время сеченовского торможения		Собственный ритм после прекращения торможения		Примечание
		I регистрация	II регистрация	I регистрация	II регистрация	
1	260	260	260	220	—	} Амплитуда во время торможения снизилась.
2	360	360	—	—	—	
3	220	220	220	220	—	
4	160	160	—	140	—	
5	160	180	—	180	180	

Для решения этого вопроса мы поставили серию опытов, в которых изучали влияние сеченовского торможения на ритм токов действия, вызываемых адекватным кислотным раздражением. Всего было поставлено 25 опытов.

В этом случае на бедре одной из лапок отпрепаровывался п. ischiadicus и помещался на отводящие электроды; все бедро (кость и мышцы) удалялось, так что оставались покрытыми кожей голень и стопа, сохранявшие связь со спинным мозгом только через седалищный нерв. Кислотное раздражение вызывалось погружением стопы в 0.5⁰/₀-й раствор H₂SO₄. И в этом случае заметного снижения ритма не происходило. Ритм либо не менялся совсем, либо даже учащался и только в редких случаях несколько снижался, но не более, чем на 20⁰/₀. В табл. 3 приведены результаты шести наиболее типичных опытов этой серии.

Таким образом, результаты наших опытов показывают, что сеченовское торможение не влияет на собственный ритм спинного мозга.

Так как с нашей точки зрения собственный ритм является выражением функциональной лабильности в смысле Введенского, то отсутствие изменений этого ритма во время сеченовского торможения указывает на то, что это последнее не влияет на функциональную лабильность спинного мозга, несмотря на то, что по исследованиям нашей лаборатории (Магницкий, 1939; Левитина, 1939; Палатник, 1939) сеченовское торможение вызывает парабриоз спинного мозга.

Так как в случае адекватного раздражения трудно допустить, что мы регистрируем ритм не тех нейронов, которые подвергаются действию сеченовского торможения и, следовательно, находятся в состоянии парабриоза, то приходится допустить, что парабриоз не всегда сопровождается изменением функциональной лабильности, на что, впрочем, имеются указания у самого Введенского.

Таблица 3

Влияние сеченовского торможения на собственный ритм спинного мозга, вызываемый адекватным раздражением

№№ опытов	Исходный ритм	Ритм во время сеченовского торможения		Ритм после прекращения торможения		Примечание
		I регистрация	II регистрация	I регистрация	II регистрация	
1	200	200	—	—	—	
2	150	150	—	150	—	
3	220	200	200	200	—	
4	240	260	—	250	—	
5	120	100	—	—	—	
6	300	300	—	300	—	

ВЫВОДЫ

1. В первой серии опытов, в которой собственный ритм вызывался постоянным током, в большинстве опытов сеченовское торможение не вызывало заметного изменения собственного ритма спинного мозга; в отдельных же опытах, в которых во время сеченовского торможения наблюдалось учащение ритма, оно не выходило за пределы нормальных колебаний.

2. Во второй серии опытов, в которой собственный ритм вызывался подкожным введением 1—2 мл 1%-го раствора стрихнина, также не происходило сколько-нибудь заметных изменений собственного ритма спинного мозга под влиянием сеченовского торможения.

3. В третьей серии опытов при адекватном кислотном раздражении сеченовское торможение не изменило ритма рефлекторного ответа.

4. Отсюда можно сделать общий вывод, что сеченовское торможение не влияет на собственный ритм спинного мозга и потому, несмотря на его парабихотическую природу, не меняет функциональной лабильности спинного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

- Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз. Собр. соч., 4, 1-й томотом 5, изд. ЛГУ, 1935.
 Левитина Г. А., Арх. биолог. наук, 51, № 1—2, 96, 1939.
 Магницкий А. Н., Арх. биолог. наук, 51, № 1—2, 90, 1939.
 Палатник С. А., Арх. биолог. наук, 51, № 1—2, 110, 1939.
 Сеченов И. М., Избр. труды, 117, Изд. ВИЭМ, 1935.
 Monnier et Corréе, Arch. intern. physiol., 48, № 2, 129, 1939.

О ВЛИЯНИИ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН НА ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТЫЕ МЫШЦЫ ПОСЛЕ ЭПИНЕФРЕК- ТОМИИ

М. Ф. Беловинцева

Лаборатория физиологии вегетативной нервной системы и эндокринных желез Физиологического института Ленинградского Государственного университета

Поступило 5 VIII 1946

Настоящее сообщение является частью исследований нашей лаборатории, посвященных анализу адинамии поперечнополосатых мышц, наступающей после экстирпации надпочечных желез.

Одним из самых ранних симптомов недостаточности коры надпочечников является мышечная слабость и быстрая утомляемость поперечнополосатой мускулатуры, которая ведет при нарастании патологических явлений к полной адинамии скелетной мускулатуры и смерти животных.

Исследованиями Küle (1927) впервые было установлено, что введением гормона коркового слоя надпочечников — кортина — можно поднять работоспособность поперечнополосатых мышц эпинефректомированного животного. Последующие работы многочисленных авторов показали, что гормон коры надпочечников действительно является основным фактором, сохраняющим не только функциональную способность поперечнополосатой мускулатуры (Wachholder и Morgenstern, 1933), но и жизнь животного.

Таким образом, при корковой недостаточности надпочечных желез, видимо имеются в основном функциональные нарушения скелетной мускулатуры, и нам казалось небезинтересным выяснить вопрос о возможном участии симпатической нервной системы в развитии этой патологии поперечнополосатой мускулатуры.

Работами школы Л. А. Орбели установлено адаптационно-трофическое влияние симпатической нервной системы на поперечнополосатую мускулатуру. Гинецинский (1923, 1926, 1927; Гинецинский, Нехорошев и Тетяева, 1927) показал инотропное влияние симпатических волокон на функцию утомленной поперечнополосатой мышцы. Стрельцов (1926) установил батмотропное влияние симпатических волокон на поперечнополосатую мышцу. Лебединский (1926, 1933) нашел, что под влиянием раздражения симпатических волокон изменяется электропроводность мышечной ткани как результат изменения величин сопротивления и емкости поперечнополосатой мышечной ткани. Волохов и Гершуни (1935) отметили, что под влиянием раздражения симпатических волокон изменяется хронаксия нерва и мышцы.

На эпинефректомированных лягушках в нашей лаборатории Хавина (1941) пыталась установить значение симпатической нервной системы в развитии адинамии поперечнополосатой мускулатуры при недостаточ-

ности коры надпочечных желез. В настоящей работе нами подтверждены и значительно расширены ее данные.

Опыты ставились на зимних лягушках, преимущественно самцах, в условиях методики, описанной Гинециным для получения симпатического эффекта на утомленной поперечнополосатой мышце.

У лягушки разрушался головной мозг, вскрывался спинно-мозговой канал и все чувствительные и двигательные корешки, за исключением передних VII, VIII, IX и X (по номенклатуре Ecker — Gaupp, 1899) корешков, перерезались. Симпатический ствол отпрепаровывался с одной стороны, перевязывался и перерезался на уровне четвертого симпатического ганглия и помещался на электроды. Все отходящие от него соединительные ветви перерезались, за исключением идущих к VII, VIII, IX и X спинномозговым нервам. Работа обеих икроножных мышц регистрировалась специальным миографом с двумя рычажками, при этом обращалось особое внимание на тождество условий работы и регистрации сокращений мышц обеих конечностей. Для получения кривых утомления икроножных мышц, корешки *en masse* раздражались разрядами неоновом прерывателя (в части опытов раздражались одни двигательные корешки). На фоне утомления производилось раздражение симпатических волокон, идущих к одной из конечностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Всего было поставлено 134 опыта на нормальных и оперированных лягушках. Эти опыты по заданию и методическим условиям распадаются на 4 группы:

Первая серия опытов (45 опытов). На нормальных лягушках в условиях описанной методики утомления обеих икроножных мышц симпатический эффект Орбели—Гинецинского нами получался в 75% случаев. Утомление обеих икроножных мышц наступало почти одновременно через 10—11 минут. При присоединении раздражения симпатических волокон на одной стороне отмечалось усиление сокращений и более длительное сохранение работоспособности икроножной мышцы на той же стороне.

Вторая серия опытов (39 опытов) проводилась на лягушках, у которых на одной стороне за 15—20 суток были перерезаны все симпатические волокна, иннервирующие заднюю конечность.

Десимпатизация икроножной мышцы лягушки производилась под эфирным наркозом. Перерезались *rami communicantes* симпатического ствола, идущие к VII, VIII, IX и X спинномозговым нервам. Оперированные животные обычно брались на опыт через 15—20 суток, когда у них полностью перерождались симпатические волокна нижней конечности.

По внешнему виду такая симпатектомированная конечность, как это было описано ранее Сперанской (1923; *Speranskaja*, 1925), отличается от нормальной: ее кожа темнее, теряет шероховатость и становится глянцевиной, тонус поперечнополосатых мышц обычно несколько снижен.

Во время опыта регистрировалась работа нормальной икроножной мышцы и мышцы, лишенной симпатической иннервации. Утомление мышц в описываемых опытах наступает неодновременно, а именно: симпатектомированная мышца утомляется несколько быстрее, иногда на 1—2 минуты. Как правило, в условиях методики наших опытов, на симпатектомированных мышцах развивается контрактура. После перерыва в 30—40 минут, который делался для отдыха и восстановления работоспособности мышц после утомления, работоспособность нормальной икроножной мышцы обычно восстанавливалась полностью, тогда как работоспособность десимпатизированной мышцы плохо или совсем не восстанавливалась.

Наши данные расходятся с наблюдениями Гершуни и Худорожевой (1930), которые не находили разницы в работе икроножных мышц нор-

мальной и симпатектомированной конечности как в развитии утомления этих мышц, так и в образовании контрактуры.

Однако в работе Кунстман (1928), вышедшей также из лаборатории Л. А. Орбели, было показано, что у собак коленный рефлекс протекает различно на нормальной и симпатектомированной конечности, а именно: на симпатектомированной стороне данный рефлекс теряет возможность частого повторения, в то время, как на контрольной стороне он воспроизводится часто и долгое время.

В этой серии наших опытов на лягушках, у которых одна конечность была десимпатизирована, обращает внимание то, что процент получения эффекта Орбели — Гинецинского на интактной конечности гораздо меньший, чем у нормальных лягушек: он равен всего 44%. Полного объяснения этого явления из-за еще недостаточного количества материала дать невозможно. Однако следует отметить, что здесь может иметь значение перекрест симпатических волокон, идущих из пограничных стволов к задним конечностям лягушки, как это было показано ранее Сперанской (Speranskaja, 1925) для сосудов и кожных желез задних конечностей, а также Тетяевой (1927) для мочевого пузыря.

Таким образом в этой серии опытов выяснилось, что выпадение влияний симпатической иннервации ведет в условиях утомления поперечнополосатых мышц к быстрейшему возникновению явлений утомления, к развитию контрактуры, которая на нормальных мышцах обычно не наблюдается, а также к худшему восстановлению работоспособности симпатектомированной мышцы.

Третья серия опытов (33 опыта) была проведена на эпинефректотомированных лягушках. Лягушке под эфирным наркозом выжигались обе надпочечные железы. Такие лягушки жили от 4—5 дней и до 12—14 дней в зависимости от температуры помещения, где содержались животные.¹

В стадии не вполне развившейся адинамии (через 5—6 дней после операции удаления надпочечников в зимний период) у лягушек при раздражении спинномозговых корешков, утомление икроножных мышц наступает через 7—8 минут, а в стадии резко выраженной адинамии (через 10—12 дней после операции) утомление мышц наступает уже через 3—4 минуты.

Кривая утомления эпинефректотомированных лягушек резко отличается от кривой утомления нормальной лягушки: на 2—3-й минуте у эпинефректотомированных животных всегда развивается значительная контрактура (рис. 1).

При раздражении симпатических волокон у эпинефректотомированных лягушек эффект Орбели — Гинецинского получается в небольшом проценте случаев (8—10%) или вовсе не получается (рис. 2 и 3).

Нередко можно было наблюдать отрицательный эффект при раздражении симпатических волокон, т. е. не улучшение, а ухудшение работы мышцы, что у нормальных животных отмечается очень редко.

Четвертая серия опытов (17 опытов) проводилась на лягушках, повторно оперированных. Сначала у лягушек перерезались симпатические волокна, идущие к одной из конечностей. Через 15—20 дней после этой операции производилась вторая операция, во время которой выжигались обе надпочечные железы.

Характерным для этих животных было то, что разница во внешнем виде нормальной и симпатектомированной конечности (окраска, шероховатость кожи и т. д.) сглаживалась очень быстро: на другой день, а иногда

¹ На температурный фактор в развитии адинамии поперечнополосатой мышцы после удаления надпочечных желез у лягушек указывала Сперанская (1923).

и раньше, после эпинефректомии обе задние конечности выглядели совершенно одинаково, приближаясь по виду к симпатектомированным, тогда как у лягушек с сохраненными надпочечниками всегда имелась

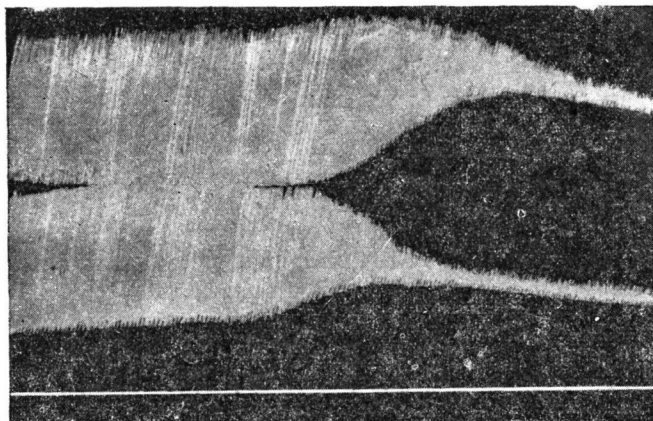


Рис. 1. Опыт 10 I 1946. У лягушки за 5 дней до опыта удалены оба надпочечника. Температура помещения — 15° С. Адинамика выражена довольно резко. Кривые утомления икроножных мышц правой и левой конечностей. Утомление наступает через 5 минут. Характерно развитие контрактуры.

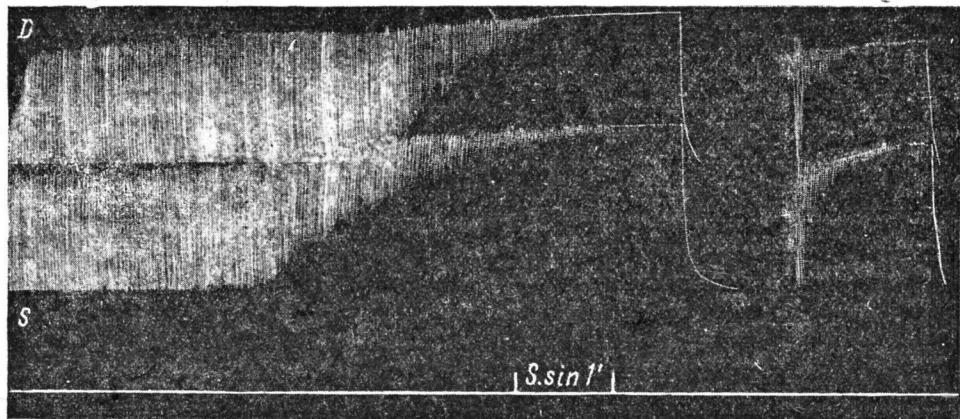


Рис. 2. Опыт 12 II 1946. У лягушки за 14 дней до опыта удалены оба надпочечника. Адинамика резко выражена. Верхняя кривая — сокращения правой икроножной мышцы. Нижняя кривая — сокращения левой икроножной мышцы. Нижняя линия — отметка раздражения симпатических волокон левой конечности в течение 1 минуты. Явления утомления развиваются через 4 минуты; характерно развитие контрактуры на 3-й минуте. Правая часть рисунка: отсутствие восстановления работоспособности икроножных мышц после 30-минутного перерыва в работе.

резкая и постоянная разница во внешнем виде обеих лапок, как это уже указывалось выше.¹

На лягушках с описанной „двойной“ операцией опыты ставились на следующие сутки или через 2—3 дня после второй операции (эпине-

¹ Снижение тонуса симпатической нервной системы после удаления надпочечных желез у лягушек наблюдала Сперанская (1928) на реакции кровеносных сосудов.

фректомии). Эти животные погибали значительно быстрее (через 4—5 дней), тогда как при одной эпинефректомии в тождественных условиях они жили 10—12 дней. Следует отметить, что у лягушек к моменту гибели резкая адинамия не успевала развиться.

Во время записи сокращений икроножных мышц у таких повторно оперированных лягушек разницы в работе обеих мышц не наблюдалось: утомление наступало быстро и почти одновременно, и контрактура развивалась на обеих мышцах. Симпатический эффект Орбели—Гинецинского в этой серии опытов на интактной икроножной мышце наблюдался только в 8—10% случаев.

На основании данных третьей и четвертой серий опытов можно сделать вывод, что выпадение функции надпочечников ведет к функциональным нарушениям в поперечнополосатой мускулатуре при которых раздражение симпатических нервных волокон почти не вызывает обычного эффекта.

Таким образом, адаптационно-трофического влияния симпатической нервной системы в отношении скелетной мускулатуры при данной патологии нам наблюдать не удалось.

Результаты описанных исследований находятся в полном согласии с данными Сперанской (1940, 1946, 1947), изучавшей влияние вегетативных нервных волокон на работу сердца лягушек, лишенных надпочечников. В ее работе было показано, что сердца эпинефректомированных лягушек на раздражение симпатических волокон не отвечают вовсе или дают извращенную реакцию (остановку). Анализ этих явлений показал, что медиатор вегетативных нервных волокон освобождается своевременно и физиологические его свойства не изменяются, однако функциональное состояние ткани, воспринимающей медиатор (мышцы сердца), под влиянием интоксикации, вызванной удалением надпочечных желез, резко нарушено и в силу этого реакция на раздражение вегетативных волокон отсутствует или извращена.

Повидимому в опытах на поперечнополосатой мускулатуре отсутствие адаптационно-трофического влияния симпатических волокон на утомленную скелетную мышцу эпинефректомированных лягушек также зависит в основном от резких функциональных нарушений в самой мышце, а не от прекращения передачи импульсов с симпатических волокон. Данные Сперанской стоят в полном противоречии с наблюдениями Secker (1937, 1938, 1939), а также Волковой и Кибякова (1946), согласно которым удаление надпочечников влечет за собой нарушения в образовании симпатического медиатора (симпатина). Сперанская на простом физиологическом объекте (изолированное сердце лягушки по Штраубу) в условиях методики опыта Loewi показала выход как симпатина (1940), так и медиатора блуждающих волокон (1946) на сердцах эпинефректомированных лягушек во время полного отсутствия их реакции или ее извращения на раздражение вегетативных нервных волокон. Secker, а также Волкова и Кибяков работали на более сложных объектах (первый — на теплокровных, вторые — на тренделенбургском препарате задних конечностей лягушки) и наблюдали только внешний эффект, не производя более детального анализа.

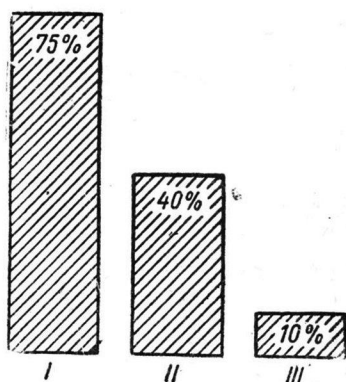


Рис. 3. Частота получения симпатического эффекта Орбели—Гинецинского на поперечнополосатой мышце нормальных и эпинефректомированных лягушек в различные стадии развития адинамии.
I — нормальные лягушки; II — эпинефректомированные (за 5—6 дней) лягушки; III — эпинефректомированные (за 10—12 дней) лягушки.

ВЫВОДЫ

1. Симпатический эффект Орбели—Гинецинского на поперечнополосатой мускулатуре у эпинефректомированных лягушек в стадии резкой адинамии имеет место лишь в 8—10% случаев, тогда как у нормальных лягушек он наблюдается при тех же условиях методики в 75% случаев. Кроме того, удаление надпочечных желез вызывает более быстрое наступление явлений утомления—через 3—4 минуты (в норме через 10—11 минут) и, как правило, появление резкой контрактуры.

2. После эпинефректомии не наблюдается разницы в работе икроножных мышц нормальной и симпатектомированной конечностей: утомление и контрактура наступают быстро и почти одновременно на обеих мышцах. На нормальных лягушках в тех же условиях наблюдается обычно отчетливая разница между нормальной и симпатектомированной икроножными мышцами: явления утомления на десимпатизированной мышце наступают несколько быстрее, работоспособность ее хуже восстанавливается после отдыха, а также нередко наблюдается образование контрактуры. Разница во внешнем виде симпатектомированной и интактной конечностей лягушки после эпинефректомии быстро сглаживается.

3. У лягушек с одной симпатектомированной конечностью феномен Орбели—Гинецинского при возбуждении симпатических волокон интактной конечности наблюдается только в 44% случаев, тогда как на нормальных лягушках в тех же условиях опыта он равняется 75%.

4. Удаление надпочечных желез у лягушек вызывает функциональные нарушения в поперечнополосатой мускулатуре, при которых адаптационно-трофическое действие симпатических нервных волокон почти не проявляется.

ЛИТЕРАТУРА

- Волкова И. Н. и А. В. Кибяков, Физиолог. журн. СССР, 32, № 1, 1946.
 Волохов А. А. и Г. В. Гершуни, Физиолог. журн. СССР, 76, № 1, 1933; 79, № 5, 1935.
 Гершуни Г. В., Русск. физиолог. журн., 13, № 6, 1930.
 Гершуни Г. В. и А. Т. Худорожева, Русск. физиолог. журн., 13, № 3—6, 1930.
 Гинецинский А. Г., Русск. физиолог. журн., 6, 1923; 9, 93, 99, 1926; 70, 483, 1927.
 Гинецинский А. Г., Н. Нехорошев и М. Б. Тетяева, Русск. физиолог. журн., 70, № 6, 1927.
 Кибяков А. В., 11-е совещ. по физиол. пробл., посвящ. 10-летию со дня кончины И. П. Павлова, 33, 1945.
 Кунстман К. И., Изв. Научн. инст. им. Лесгафта, 14, № 1—2, 1928.
 Лебединский А. В., Русск. физиолог. журн., 9, № 2, 1926; Физиолог. журн. СССР, 76, № 1, 1933.
 Орбели Л. А., Изв. Научн. инст. им. Лесгафта, 6, 1923; Юбилейн. сборн., посвящ. 75-летию акад. И. П. Павлова, 403, 1924; Лекции по физиологии нервной системы, 3-е изд., 1938.
 Сперанская Е. Н., Арх. биол. наук, 23, 123, 1923; 28, № 2, 1928; Булл. экспер. биол. и мед., 70, № 3, 1940; 22, № 1, 1946; Уч. зап. ЛГУ, 1947.
 Стрельцов В. В., Русск. физиолог. журн., 9, № 2, 3, 4, 1926.
 Тетяева М. Б., Изв. Научн. инст. им. Лесгафта, 12, № 2, 1927.
 Хавина Л. Н., Булл. экспер. биол. и мед., 77, № 4, 1941.
 Ecker-Gaupp, Anatomie des Frosches. 2 Abt., 1899.
 Küle C., Pflüg. Arch., 215, 277, 1927.
 Secker, J. Physiol., 89, 296, 1937; 94, 259, 1938; 95, 282, 1939.
 Speranskaja E. N., Pflüg. Arch., 270, No. 6, 1925.
 Wachholder K. u. V. Morgenstern, Pflüg. Arch., 232, No. 4, 1933.

ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В ЖЕЛУДКЕ ПРИ ВЫКЛЮЧЕНИИ ОТДЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ¹

Д. Н. Душко и Р. О. Файтельберг

Кафедра физиологии Одесского фармацевтического института

Поступило 5 VIII 1946

Выяснению роли нервной системы в регуляции процессов всасывания в пищеварительном аппарате посвящено лишь небольшое число работ. Borchartd (1928) в острых опытах на собаках нашел, что экстрамуральная денервация петли тонкой кишки нарушает всасывание в ней жидкости и плотных веществ. Horne, McDougall и Magee (1934) нашли, что перерезка чревных нервов у кролика за 10 дней до опыта приводила к значительному усилению всасывания глюкозы в кишечнике. По мнению Verzar (1936), усиление всасывания сахара при спланхнотомии зависело от расширения артерий и капилляров кишечника и усиления моторной функции тонких кишек. Если же эти нервы перерезались за 3 недели до опыта, то степень всасывания сахара не изменялась, так как за это время, по мнению того же автора, успевали развиться какие-то компенсаторные механизмы. McDougall, длительно раздражая центральный конец блуждающего нерва или чревный нерв, не мог отметить изменения всасывательной деятельности кишечника. Büdinger (1935) в острых опытах на собаках отметил, что двусторонняя перерезка на шее блуждающих и симпатических нервов, а также перерезка спинного мозга на различных уровнях не оказывали влияния на всасывание кальция в петле толстых кишек.

Ludany (1940) нашел, что перерезка обоих депрессорных нервов не изменяет всасывания глюкозы в тонких кишках собаки; двустороннее выключение синокаротидных нервов и перерезка депрессорных нервов влекут за собой уменьшение интенсивности всасывания глюкозы. Автор объясняет последнее угнетением движения кишечных ворсинок и уменьшением капиллярного кровообращения в результате рефлекторного раздражения симпатической нервной системы.

Риккль (1939) с помощью метода условных рефлексов установила роль коры мозга в регуляции процессов всасывания в тонких кишках собаки. Dennis и Visscher (1940) нашли у собак с изолированной петлей тонких кишек по Тири—Велла, что возбуждение животного понижает процессы всасывания в кишечнике. Наркотизация возбужденных собак усиливает всасывательную способность кишечника.

Из приведенных данных видно, что авторами изучалось лишь влияние нервной системы на процессы всасывания в кишечнике.

Мы поставили перед собой задачу выяснить, оказывает ли нервная система, и в первую очередь вегетативная нервная система, регулирующее влияние на всасывательную деятельность желудка.

¹ Работа выполнена в 1938—1941 гг.

МЕТОДИКА

Опыты были проведены на собаках с изолированным желудочком, по Павлову в модификации Душко и Ага (1932). Изолированный желудочек образовывался из фундальной части желудка. Пригодность его для изучения всасывательной деятельности устанавливалась после того, как секреторная функция на хлеб, масло и молоко соответствовала данным Хижина (1894). В изолированный желудочек вводили 20 мл 20%-го раствора глюкозы, подогретого до температуры тела, и оставляли там на 1 час. После извлечения оставшегося раствора и промывания стенок желудочка дистиллированной водой, определялось общее количество извлеченного из желудочка сахара. Степень всасывания сахара определялась по разнице между количеством введенной и извлеченной из павловского желудочка глюкозы. Сахар определялся рефрактометрически по Хагедорн — Иенсен. После установления степени всасывания глюкозы в нормальном состоянии собаки, мы выключали различные отделы вегетативной нервной системы, перерезая и экстирпируя нервный ствол на протяжении 1.5—2 см.

Дальнейшие исследования всасывательной деятельности желудка начинались через 10—12 дней после невротомии и продолжались в течение нескольких месяцев. Перерезка и экстирпация участков нервных стволов производилась у одних животных на шее, у других — под диафрагмой. У трех собак на шее перерезался левый блуждающий нерв, у двух — левый симпатический нерв, у двух собак — правый блуждающий нерв, у двух — под диафрагмой перерезались оба чревных нерва. Опыты были поставлены на 9 собаках. Общее число опытов — 256.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В табл. 1 мы видим, что перерезка на шее левого блуждающего нерва вызвала у собаки Баян заметное снижение всасывания глюкозы. Снижение можно было отметить уже через 2 недели после невротомии; оно держалось в продолжение 3 месяцев, после чего наступило восстановление всасывательной деятельности желудка.

Если до операции всасывание глюкозы за 1 час колебалось от 8,0 до 16,9%, то после операции в первые 3 месяца всасывание сахара за этот же промежуток времени колебалось в пределах от 2,8 до 6,4%, а в более позднем периоде — от 10,8 до 13,6%.

У собаки Джульбарс перерезка на шее левого блуждающего нерва привела к прекращению всасывания глюкозы уже через 10 дней после операции; при этом на протяжении 4 последующих месяцев не удалось наблюдать восстановления всасывательной функции желудка. Перерезка на шее правого блуждающего нерва оказала незначительное влияние на степень всасывания глюкозы (табл. 2).

У собаки Волчок до перерезки правого блуждающего нерва степень всасывания глюкозы колебалась от 5,25 до 18,75%; после перерезки — от 7,25 до 17,25%.

У собаки Рыжий до перерезки правого блуждающего нерва степень всасывания глюкозы в среднем составляла 15,87%, а после перерезки нерва 13,39—13,75%.

Из табл. 3 видно, что перерезка на шее левого симпатического нерва не повлияла на степень всасывания сахара (наблюдения после перерезки велись в течение 3 месяцев). У собаки Тузик всасывание глюкозы до перерезки левого симпатического нерва колебалось от 8,0 до 21%, а после перерезки колебания составляли от 9,6 до 20,6%.

Нам не удалось также обнаружить заметных отклонений в скорости всасывания глюкозы в изолированном желудочке после перерезки обоих чревных нервов под диафрагмой.

У собаки Буль (табл. 4) степень всасывания глюкозы до перерезки нервов колебалась от 9,8 до 19,65%, а после перерезки нервов (наблюдения в течение 20 дней) — от 10,5 до 17,5%. Отметить какие-либо отклонения в скорости всасывания сахара после перерезки обоих чревных нервов у собаки Волчок нам также не удалось. Превращение

Т а б л и ц а 1
собака Баян)

Влияние перевезки левого блуждающего нерва на всасывание глюкозы в павловском изолированном желудочке (продолжительность опытов 1 час;

Дата	Количество введенного раствора (мл)	Концентрация введенного сахара (‰)	Количество введенного сахара (г)	Количество извлеченной из желудочка жидкости (мл)	Концентрация сахара в извлеченной жидкости (‰)	Количество извлеченного сахара (г)	Количество сахара в промывной жидкости (г)	Количество всосавшегося сахара (г)	Количество всосавшегося сахара (‰)
1938									
14 XI	25	20.2	5.05	35	12.4	4.34	0.245	0.662	13.5
15 XI	24	19.7	4.73	31	12.4	3.94	0.20	0.59	13.3
16 XI	25	20.0	5.02	33.5	13.2	4.42	0.15	0.428	8.6
19 XI	25	20.4	5.12	37	12.4	4.58	0.125	0.40	8.0
21 XI	25	20.0	5.00	33.5	11.9	3.99	0.165	0.845	16.9
24 XII	25	20.4	5.10	34	12.4	4.216	0.250	0.44	8.6
26 XII	28	19.2	5.376	33	13.6	4.488	0.168	0.50	13.3
1939									
8 I	21.1	20.4	4.30	29.0	13.1	3.82	0.50	0	0
10 I	23.4	20.0	4.68	29.5	12.8	3.77	0.55	0.35	7.7
15 I	25.5	20.2	4.95	40.0	11.7	4.68	0.257	0	0
17 I	24.1	19.2	4.63	37.0	11.1	4.11	0.23	0.24	6.26
27 I	22.4	19.6	4.39	35.0	11.0	3.85	0.276	0.26	5.9
28.8	28.8	19.2	5.53	42.0	12.2	4.79	0.45	0.29	5.3
28 II	26.4	20.0	5.28	42.0	11.4	4.78	0.351	0.15	2.8
21 III	26.5	20.0	5.30	40.0	12.2	4.88	0.079	0.34	6.4
11 IV	23.0	20.2	5.63	40.0	12.0	4.80	0.095	0.73	12.9
13 IV	25.0	20.0	5.00	25.0	13.4	4.26	0.20	0.54	10.8
28 IV	25.0	20.0	5.00	28.0	11.2	3.95	0.364	0.68	13.64

30 XII 1938 произведена перевезка на шее левого блуждающего нерва и вскрытия участка нерва в 2 см

Таблица 2

Влияние перерезки правого блуждающего нерва на всасывание глюкозы в павловском изолированном желудочке (продолжительность опытов 1 час; собака Волчок)

Дата	Количество введенного раствора (мг)	Концентрация введенного сахара (%)	Количество введенного сахара (г)	Количество извлеченной из желудочка жидкости (мл)	Концентрация сахара в извлеченной жидкости (%)	Количество извлеченного сахара (г)	Количество сахара в промывной жидкости (г)	Количество всосавшегося сахара (г)	Количество всосавшегося сахара (%)
1940	20,2	20,2	4,08	31,5	11,6	3,47	0,19	0,42	10,29
10 IX	20,3	20,0	4,05	28,0	11,2	3,14	0,11	0,75	18,75
12 IX	20,1	20,0	4,02	28,0	11,2	3,14	0,22	0,66	13,98
16 IX	20,2	19,8	4,00	30,0	12,0	3,60	0,19	0,21	5,25
7 X	20,0	20,0	4,00	28,0	12,0	3,36	0,21	0,57	14,25
10 X	20,4	20,0	4,08	28,0	12,0	3,36	0,21	0,47	10,75
14 X	20,0	20,0	4,00	26,5	12,2	3,23	0,22	0,55	13,75
18 X									
29 X 1940									
11 XI	19,9	20,0	4,00	27,0	12,0	3,24	0,24	0,56	14,00
25 XI	20,0	19,8	3,95	27,0	12,2	3,29	0,17	0,49	12,50
2 XII	20,0	20,0	4,00	28,0	12,0	3,42	0,29	0,29	7,25
20 XII 1941	19,9	20,0	3,98	28,0	12,2	3,42	0,21	0,35	8,80
3 I	20,2	20,0	4,04	30,0	11,2	3,36	0,36	0,32	7,90
14 I	20,0	20,2	4,04	29,0	12,0	3,48	0,13	0,32	7,90
25 I	20,0	20,0	4,00	28,0	12,6	3,53	0,17	0,49	12,50
10 II	20,1	20,0	4,02	28,0	11,4	3,20	0,19	0,61	12,68
16 II	20,0	20,0	4,00	28,0	12,2	3,42	0,17	0,41	10,25
21 II	20,0	20,2	4,04	30,0	12,0	3,60	0,13	0,32	7,90
7 III	20,0	20,0	4,00	26,5	11,8	3,13	0,20	0,67	17,25

29 X 1940 произведена перерезка на шей правого блуждающего нерва и экстирпация участка нерва в 1,5 см

Таблица 3
Влияние перерезки левого симпатического ствола на всасывание раствора глюкозы в павловоком изолированном желудочке (продолжительность опытов 1 час; собака Тузик)

Дата	Количество введенного раствора (мл)	Концентрация введенного сахара (%)	Количество введенного сахара (г)	Количество извлеченной из желудка жидкости (мл)	Концентрация сахара в извлеченной жидкости (%)	Количество извлеченного сахара (г)	Количество сахара в промывной жидкости (г)	Количество всосавшегося сахара (г)	Количество всосавшегося сахара (%)
1939									
17 X	20.0	20.0	4.00	29	10.2	2.96	0.18	0.85	21.00
26 X	21.2	20.2	4.24	25	13.5	3.37	0.16	0.70	16.50
29 X	19.5	20.1	3.92	26	12.6	3.28	0.16	0.43	12.24
3 XI	20.0	20.1	4.02	23.4	12.0	2.81	0.40	0.81	20.14
10 XI	21.0	20.2	4.24	25.0	12.8	3.20	0.19	0.85	20.05
17 XI	20.0	20.0	4.04	26.0	13.0	3.38	0.17	0.49	12.13
25 XI	20.0	20.0	4.00	28.0	12.8	3.53	0.11	0.30	8.0
3 XII	20.3	20.2	4.06	26.0	12.8	3.33	0.30	0.43	10.74
25 XII	20	20.4	4.03	23	14.0	3.22	0.20	0.66	15.68
30 XII	20	20.2	4.04	27	12.3	3.31	0.28	0.45	11.14
1940									
2 I	20	20.3	4.06	24	12.8	3.07	0.32	0.56	13.80
8 I	20	20.2	4.04	25	13.2	3.30	0.33	0.41	10.15
16 I	20.3	20.3	4.12	23	13.1	3.01	0.26	0.85	20.60
20 I	20.0	20.2	4.04	28	11.6	3.24	0.21	0.59	19.60
27 I	20.6	20.2	4.16	25	13.0	3.25	0.12	0.79	18.98
14 II	18.3	20.0	3.66	21	12.6	2.65	0.24	0.77	21.03
16 II	20.3	20.3	4.12	25	13.8	3.45	0.08	0.59	14.07
20 II	19.9	20.3	4.04	25	12.8	3.20	0.33	0.48	11.97
14 III	20.2	20.6	4.16	27	13.5	3.65	0.20	0.33	8.00
19 III	20.0	20.0	4.00	26	13.4	3.48	0.13	0.40	10.00
23 III	21.1	20.2	4.02	30	11.9	3.57	0.10	0.39	9.60

16 XII 1939 произведена перерезка левого симпатического нерва и экстирпация участка нерва в 2 см

Таблица 4

Влияние переэвакуации обоеих чревных нервов на всасывание раствора глюкозы в павловском изолированном желудочке (продолжительность опытов 1 час; собака Буль)

Дата	Количество введенного раствора (мл)	Концентрация введенного сахара в желудочек (%)	Количество введенного сахара в желудочек (г)	Количество извлеченной из желудочка жидкости (мл)	Концентрация сахара в извлеченной жидкости (%)	Количество извлеченного сахара (г)	Количество сахара в промывной жидкости (г)	Количество всосавшегося сахара (г)	Количество всосавшегося сахара (%)
1941									
14 VI	20	20.4	4.08	28	11.6	3.25	0.43	0.40	9.8
16 VI	20	20.1	4.02	25	11.4	2.85	0.38	0.79	19.65
17 VI	20	20.0	4.00	26	11.2	2.91	0.42	0.67	16.00
19 VI	20	20.0	4.00	27	12.0	3.24	0.34	0.42	10.50
20 VI	19.8	20.0	3.96	27.4	11.2	3.05	0.41	0.49	12.40
22 VI	20	20.0	4.00	29	11.8	3.42	0.18	0.40	10.00
28 VI	20	19.8	3.96	29	10.2	3.00	0.23	0.83	18.43

8 VII 1941 произведена переэвакуация чревных нервов и экстрипация участков нервов в 1.5 см

15 VII	20	20.0	4.00	25	11.4	3.00	0.50	0.50	12.5
18 VII	20	20.0	4.00	26.5	11.4	3.20	0.30	0.70	17.5
27 VII	20	20.0	4.00	26	11.8	3.00	0.40	0.50	10.5

Таблица 5

Изменение всасывания раствора глюкозы в связи с превращением павловского изолированного желудочка в гейденгайновский (продолжение) —
 ность опытов 1 час; собака Белый)

Дата	Количество введенного раствора (мл)	Концентрация введенного в желудочек сахара (%)	Количество введенного в желудочек сахара (г)	Количество извлеченной из желудочка жидкости (мл)	Концентрация сахара в извлеченной жидкости (%)	Количество извлеченного сахара (г)	Количество сахара в промывной жидкости (г)	Количество всосавшегося сахара (г)	Количество всосавшегося сахара (%)
1940									
15 II	20	20.2	4.04	27	12.8	3.45	0.17	0.42	10.39
29 II	20.3	20.0	4.06	28	12	3.41	0.32	0.33	8.12
14 III	20.3	20.6	4.18	22	11.6	3.00	0.26	0.92	22.00
19 III	20.6	20.0	4.12	27	12.2	3.39	0.27	0.60	14.56
23 III	21	20.0	4.20	20	15.8	3.16	0.368	0.677	16.01
2 IV	20	20.0	4.00	29	11.6	3.36	0.25	0.38	9.50

3 IV 1940 произведена перерезка мостика; павловский желудочек превращен в гейденгайновский

8 IV	20	20.0	4.00	27.0	12.2	3.29	0.33	0.38	9.50
11 IV	20	20.0	4.00	24.0	12.0	2.90	0.30	0.80	20.00
15 IV	20	17.0	3.90	22.0	10.0	2.20	0.28	0.82	24.80
20 IV	20	20.0	4.00	27.5	11.4	3.14	0.26	0.60	15.00
25 IV	20.2	20.0	4.04	29.0	12.0	3.48	0.20	0.36	8.90
26 IV	20.2	20.5	4.14	26.5	12.2	3.20	0.38	0.53	12.80
28 IV	20	18.0	3.60	23.0	11.1	2.55	0.29	0.76	21.00

павловского изолированного желудочка в гейденгайновский путем перерезки мостика между малым желудочком и большим не оказывало влияния на степень всасывания глюкозы. У собаки Белый из павловского изолированного желудочка за 1 час всасывается от 9.5 до 22.0% глюкозы, а после перерезки мостика — от 8.9 до 24.8% (табл. 5). Нам не удалось отметить сдвигов в скорости всасывания сахара и у собаки Тузик после перерезки мостика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований доказывают, что не все отделы вегетативной нервной системы оказывают одинаковое влияние на всасывание глюкозы в желудке. Заметное влияние оказывает перерезка на шее левого блуждающего нерва. Изменение вполне отчетливо наступает спустя 2 недели после операции. Всасывание глюкозы в этом случае резко уменьшается или даже вовсе не происходит при часовом пребывании раствора сахара в изолированном желудочке. Эти сдвиги наблюдались в течение 3—4 месяцев. Перерезка правого блуждающего нерва оказывала незначительное влияние на всасывание глюкозы. Выключение других отделов вегетативной нервной системы (левого симпатического ствола, чревных нервов под диафрагмой) не оказывало влияния на всасывание глюкозы. Без заметного влияния оставалось превращение павловского желудочка в гейденгайновский.

Отмеченные в настоящем сообщении факты требуют для своего анализа дальнейших исследований.

РЕЗЮМЕ

1. На 9 собаках с изолированным желудочком, по Павлову (в модификации Душко—Ага), изучалось всасывание глюкозы при выключении отдельных участков вегетативной нервной системы.

2. Перерезка на шее левого блуждающего нерва вызывала резкое снижение всасывания сахара уже через 10—15 дней после операции.

3. Перерезка правого блуждающего нерва оказывала слабое влияние на всасывание глюкозы.

4. Перерезка на шее левого симпатического ствола не изменяла скорости всасывания сахара.

5. Перерезка под диафрагмой обоих чревных нервов также не изменяла скорости всасывания сахара из желудка.

6. Превращение павловского желудочка в гейденгайновский не отражалось на степени всасывания глюкозы.

ЛИТЕРАТУРА

- Душко Д. Н. и А. Б. Ага, Физиолог. журн. СССР, 15, № 3, 245, 1932.
 Хижин П. П. Диссертация, СПб., 1894.
 Риккль А. В., Усп. соврем. биолог., 11, 455, 1939.
 Borchardt W., Pflüg. Arch., 279, 213, 1923.
 Büdinger F., Zschr. ges. exper. Med., 95, 126, 1935.
 Dennis C. u. M. B. Visscher, Amer. J. Physiol., 729, 176, 1940.
 Ludany G., Pflüg. Arch., 243, 773, 1940.
 Horne E. A., McDougall a. H. E. Magee, J. Physiol., 80, 48, 1934.
 McDougall [цит. по: Verzar (1935)].
 Verzar F., Absorption from the intestine. London, 1936.

ВЛИЯНИЕ ТИОМОЧЕВИНЫ НА ОСНОВНОЙ ОБМЕН КРОЛИКОВ

П. И. Никитин

Лаборатория физиологии Государственного Педиатрического медицинского института,
Ленинград

Поступило 18 VII 1945

В 1941 г. McKenzie и McCollum, а затем ряд других исследователей установили, что различного рода тиоуреаты, а также сульфонамиды обладают свойством полностью прекращать гормонообразовательную функцию щитовидной железы. При введении этих веществ развиваются все характеризующие состояние атиреоза явления, среди которых особый интерес представляет изменение основного обмена, являющееся, как хорошо известно, наиболее важным показателем для характеристики функционального состояния щитовидной железы. Однако среди многочисленных исследований, посвященных влиянию ингибиторов на щитовидную железу, имеется лишь незначительное количество работ, связанных с анализом изменений основного обмена, причем исследования в этом направлении производились только на крысах. Согласно данным McKenzie и McKenzie (1943), максимальное снижение основного обмена под влиянием сульфонамидов и время, в течение которого обмен достигает наиболее низкого уровня, у отдельных животных сильно варьируют.

Максимальное снижение обмена в этих условиях наступает через значительно больший промежуток времени, чем после хирургического удаления щитовидной железы. Meyer и Ranson (1945) объясняют это тем, что та или иная скорость снижения основного обмена под влиянием ингибиторов должна быть связана с количеством готового гормона, содержавшегося в щитовидной железе к моменту начала опыта.

Такое объяснение достаточно обосновано, так как по многим данным ингибиторы щитовидной железы, прекращая синтез тироксина не „снимают“ реактивности организма к гормону, введенному извне.

Особый интерес представляют данные Dempsey и Astwood (1943), а также Ranson и Meyer (1945), которые установили, что у крыс под влиянием ингибиторов основной обмен падает обычно ниже уровня, наблюдаемого после тиреоидэктомии. Это обстоятельство стоит в некотором противоречии с общепринятым представлением об избирательном действии тиоуреатов на функцию щитовидной железы, и возникает вопрос, является ли крыса единственным объектом, у которого химическая ингибция щитовидной железы дает большее снижение обмена, чем тиреоидэктомия. Ввиду того, что влияние тиоуреатов на основной обмен у других животных не исследовалось, нами было проведено изучение влияния тиомочевина на изменение основного обмена кроликов.

МЕТОДИКА

Для опытов были взяты 5 кроликов весом от 1.9 до 2.5 кг. Определение основного обмена проводилось всегда после суточного голодания кроликов, в аппарате Knipping, причем мы пользовались методикой, ранее описанной в работе Закс, Лейбсон и Лихницкой (1936). Единственным отличием нашей методики являлась замена раствора КОН, поглощающего углекислоту, натронной известью; при этом количество CO_2 не определялось, и обмен рассчитывался по потреблению кислорода. Дыхательный коэффициент принимался за 0.75, поскольку эта величина является средней из очень большого материала прежних исследований нашей лаборатории. Расчеты выражены в калориях на килограмм веса в час (к.к.ч.). В качестве ингибитора щитовидной железы применялась тиомочевина в дозе от 0.5 до 0.75 г на каждое животное ежедневно, в виде примеси к корму. В некоторых случаях при плохом поедании корма тиомочевина в виде раствора вводилась в желудок зондом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

У всех подопытных животных определялся по 5—7 раз исходный уровень основного обмена. Затем начиналось введение тиомочевины и прослеживались изменения основного обмена. При этом определения производились каждые 5—7 дней, до тех пор пока основной обмен не достигал минимального и стабильного уровня. Затем введение ингибитора прекращалось и прослеживались дальнейшие изменения основного обмена, вплоть до стойкого возврата последнего к стабильной исходной норме. Всего нами было проведено 115 определений на 5 животных. Одного кролика в процессе исследования по случайным причинам пришлось из опытной серии исключить. У этого животного была исследована щитовидная железа, которая оказалась резко гипертрофированной. Ее вес составлял 950 мг, т. е. был увеличен примерно в 2—3 раза по сравнению с нормой, что находится в полном соответствии с данными Bauman, Metzger и Marine (1944). Полученные на остальных 4 кроликах данные представлены в таблице и на рис. 1.

Изменение основного обмена кроликов под влиянием тиомочевины

№№ кроликов	Средняя величина обмена до дачи тиомочевины (в к. к. ч.)	Минимальный уровень обмена после дачи тиомочевины (в к. к. ч.)	Время достижения минимального уровня обмена (дни после начала опыта)
2	2.25	1.68	35
3	2.43	1.81	35
4	2.83	1.63	70
5	2.65	1.76	70
Среднее	2.54	1.72	—

Как можно видеть, анализируя материалы, представленные в таблице и на рис. 1, средняя величина основного обмена у кроликов до дачи тиомочевины составляет 2.54 к.к.ч. Индивидуальные средние слегка отклоняются от общей средней величины, причем наименьший основной обмен наблюдается у кролика № 2, а наибольший — у кролика № 4. Эти величины полностью совпадают с результатами Закса, Лейбсон и Лихницкой (1936), специально изучивших нормальные величины основного обмена

у кроликов. Как видно из представленных данных, под влиянием тиомочевины основной обмен у всех подопытных кроликов резко уменьшился и достиг атиреозного уровня. Однако, сравнивая кривые, изображающие изменения основного обмена под влиянием тиомочевины, с кривой изменений, наблюдаемых после тиреоидэктомии кроликов (кривая заимствована из диссертации М. Г. Закса, 1937), можно отметить следующее. У тиреоидэктомированных кроликов падение основного обмена заканчивается полностью к 20-му дню после тиреоидэктомии. Под влиянием же тиомочевины максимальное снижение основного обмена наступает значительно позже, причём сроки этого снижения в наших опытах у отдельных кроликов колеблются от 35 до 70 дней. Таким образом, и в наших опы-

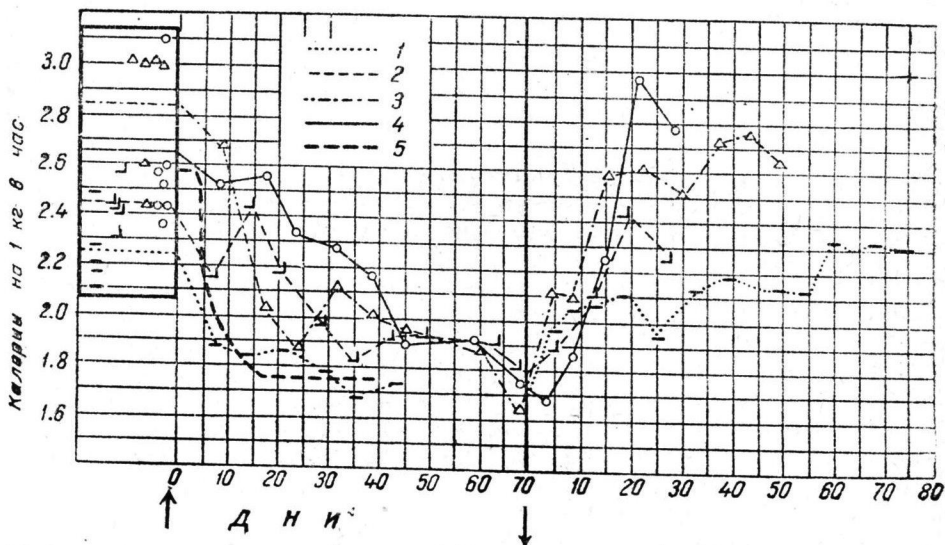


Рис. 1. Влияние тиомочевины на основной обмен кроликов. Слева в квадрате — исходные величины основного обмена; ↑ — начато введение тиомочевины; ↓ — прекращено введение тиомочевины. Для сравнения приведено изменение основного обмена после тиреоидэктомии.

1 — кролик № 2; 2 — кролик № 3; 3 — кролик № 4; 4 — кролик № 5; 5 — тиреоидэктомия.

тах, так же как и в опытах на крысах у цитированных выше авторов, основной обмен под влиянием ингибиторов падает более медленно, чем после тиреоидэктомии, и ход кривой обнаруживает значительные индивидуальные вариации. Это обстоятельство естественнее всего объяснить (согласно Meyer и Ranson) различным содержанием в щитовидной железе готового, синтезированного тироксина к моменту начала опыта.¹ Для экспериментальной проверки этого предположения нами было проведено на кроликах №№ 3 и 5 следующее исследование. После того как у этих кроликов, вслед за прекращением дачи тиомочевины, установился нормальный уровень основного обмена, они были подвергнуты тиреоидэктомии. Щитовидная железа, имевшая в обоих случаях нормальный вид, выдерживалась три минуты в стерильном рингеровском растворе, нагретом до 70° С для ее умерщвления и предупреждения ее приживления

¹ Косвенным подтверждением этого предположения является также и то, что именно у кроликов №№ 4 и 5, имевших до начала опыта наиболее высокий уровень основного обмена, действие тиомочевины достигло максимума значительно позднее, чем у кроликов №№ 2 и 3, с менее высоким исходным уровнем обмена.

и затем, измельченная на кусочки размером с конопляное зерно, была имплантирована в прежнее ложе. Как видно из рис. 2, оба кролика, имевших „депо“ тироксина в виде имплантированной „мертвой“ щитовидной железы, как и следовало ожидать, дали более медленное снижение основного обмена, чем в случае обычной тиреоидэктомии. Нас интересовал, однако, не этот интересный сам по себе феномен, но возможность количественного сопоставления кривых, полученных при воздействии ингибитора и при рассасывании собственной щитовидной железы животного. У кролика № 3 показатели основного обмена в экспериментальных условиях

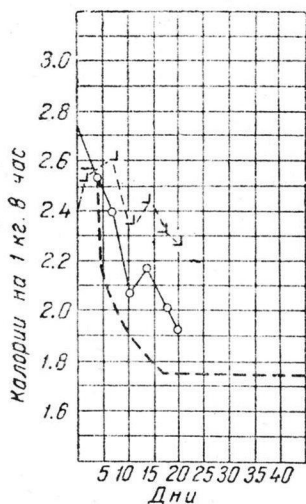


Рис. 2. Основной обмен после тиреоидэктомии с обратной пересадкой „денатурированной“ щитовидной железы. Обозначения те же, что и на рис. 1.

почти полностью совпадают с результатами воздействия тиомочевины (рис. 1), у кролика же № 5 данные значительно расходятся. Существует много причин, которые могли бы объяснить количественное расхождение в ходе опытов при рассасывании имплантированной железы и при всасывании готового гормона из живой железы, прекратившей свою функцию. Поэтому совпадение результатов в одном из двух поставленных в этом направлении опытов нам кажется все же достаточным основанием, чтобы считать объяснение задержки падения основного обмена в случае химического угнетения щитовидной железы, данное Meyer и Ranson, вполне вероятным.

Отмеченное в опытах на крысах падение основного обмена под влиянием тиоуреатов ниже атиреозного уровня на кроликах не наблюдается. В наших опытах абсолютные величины снижения основного обмена под влиянием ингибитора полностью совпадают с величинами, полученными при тиреоидэктомии (на 31.64% — снижение при тиреоидэктомии и на 31.10% — снижение под влиянием тиомочевины).

При рассмотрении вопроса о расхождении данных, полученных в опытах на крысах и на кроликах, следует иметь в виду, что по имеющимся в литературе указаниям, тотальная тиреоидэктомия у крыс, в отличие от других животных, не обуславливает полного выпадения всех форм влияния тироксина. Так, например, в отличие от всех других животных, у крыс при этом не нарушается репродуктивная функция (Bodansky и Сооке, 1937). Это обстоятельство должно быть сопоставлено с наличием у крыс экстратиреоидального синтеза тироксина или тироксиноподобных веществ (Шаррман, 1941). Тиреоидэктомия, естественно, не устраняет экстратиреоидального источника поступления гормона, тогда как химические ингибиторы прекращают синтез тироксина независимо от анатомической локализации его источника. Соответственно этому, атиреоз, создающийся в случае воздействия тиоуреатов, является более полным, чем в случае оперативного удаления щитовидной железы. У кроликов же, у которых результаты оперативного удаления щитовидной железы и химического угнетения ее функции дают полное совпадение, нет оснований предполагать наличия экстратиреоидных источников синтеза тироксина.

Из анализа правой половины рис. 1 видно, что после прекращения дачи тиомочевины основной обмен у всех подопытных кроликов уже в первые 15—20 дней достигает исходных нормальных величин. Следует отметить, что динамика возврата основного обмена к норме у отдельных животных чрезвычайно сходна, в то время как падение основного

обмена под влиянием тиомочевины у тех же животных индивидуально различно. Можно думать, что восстановление гормонообразовательной функции щитовидной железы у отдельных объектов происходит достаточно единообразно, и химическое угнетение функции щитовидной железы является процессом, полностью обратимым.

ВЫВОДЫ

1. Под влиянием тиомочевины величина основного обмена у кроликов резко снижается, достигая атиреозного уровня, но не переходя его, как это отмечено в опытах на крысах.

2. Скорость снижения уровня основного обмена у отдельных животных сильно варьирует, и в среднем полное снижение основного обмена под влиянием тиомочевины наступает значительно позже, чем после тиреоидэктомии.

3. После прекращения дачи ингибитора основной обмен у кроликов уже в течение 15—20 дней восстанавливается до исходных нормальных величин. Химическая ингибция щитовидной железы является процессом, полностью обратимым.

Приношу благодарность проф. А. Г. Гинецинскому и проф. М. Г. Заксу за ценные советы и указания при выполнении настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Закс, Лейбсон и Лихницкая, Физиол. журн. СССР, 20, 299, 1936.
Bauman E. Y., N. Metzger a. D. Marine, Endocrinology, 36, 400, 1944.
Bodansky a. Cooke, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 36, 2, 1937.
Chapman A., Endocrinology, 29, 606, 1941.
Dempsey E. W. and E. B. Astwood, Endocrinology, 32, 509, 1943.
McKenzie J. B. a. C. G. McKenzie, Endocrinology, 32, 185, 1943.
McKenzie J. B., C. G. McKenzie a. E. B. McCollum, Science, 94, 518, 1941.
Meyer A. E. and G. W. Ranson, Endocrinology, 36, 259, 1945.

Страница 380

ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В ОБМЕНЕ ЖИРОВ У ЛЮДЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ВЫСОТАХ

Г. Е. Владимиров, И. М. Дедюлин, Л. И. Острогорская и И. И. Федоров

Биохимическое отделение Отдела общей физиологии Института экспериментальной медицины Академии Медицинских Наук СССР, Ленинград

Поступило 8 VI 1946

В работе, проведенной на Эльбрусе в 1936 г. (Владимиров, Дедюлин, Риккль и Эпштейн, 1939), были отмечены у людей, находящихся на высотах, проявления нарушений жирового обмена. Это было затем подтверждено в ряде исследований Владимирова и сотрудников. Было обнаружено повышенное выделение ацетоновых тел с мочой, а также повышение содержания общего ацетона (ацетон + ацетоуксусная кислота) и β -оксимасляной кислоты в крови (Байченко, Владимиров, Дедюлин, Острогорская и Эпштейн, 1939; Владимиров, Горюхина, Дмитриев, Ефремов, Райко и др., 1939). Опыты, проведенные в барокамере (Владимиров, Дмитриев, Райко и др., 1939; Владимиров, Горюхина Дмитриев и др., 1940), позволили с большой уверенностью высказать предположение, что основной причиной развивающегося на высотах кетоза является кислородное голодание. Однако пребывание в горах связано не только с влиянием разреженной атмосферы, но и с изменениями пищевого и рабочего режима. А резкое преобладание жиров в пище и большая мышечная работа также способствуют накоплению в организме кетоновых тел.

В работе Владимирова, Григорьева, Дедюлина, Острогорской и Федорова (1945) было показано, что даже значительные изменения доли жиров в пищевом рационе на высотах не сказываются заметно на выведении ацетоновых тел. Для более полного освещения вопроса о влиянии жировой части рациона нужно было провести также опыты, в которых, по возможности, было бы исключено антикетогенное действие углеводов и белков и воздействие принятых жиров выявилось бы в наиболее резкой степени. С этой целью нами были проведены опыты с приемом жиров натошак.

Опыты были проведены в 1938 г. на Эльбрусе, на высотах 4250 м („Приют девяти“) и 5315 м („Седловина“). В качестве контрольных служили опыты, проведенные в Ленинграде, а также у подножия Эльбруса в Терсколе (высота 2300 м).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Опыты с жировыми нагрузками

У испытуемого утром натошак бралась из вены кровь, а затем он съедал навеску сливочного масла (чаще всего $\frac{2}{3}$ г на 1 кг веса тела). В качестве приправы разрешалось съесть с маслом 10—15 г хлеба. Через

4 и 6 часов после приема масла бралась вновь кровь. Моча для исследования собиралась за первые и последующие 12 часов суток отдельно.

В крови определялись ацетон, β -оксималяная кислота и в плазме крови — общее содержание жиров. Ацетон определялся путем отгонки его из крови в специальном сосуде в раствор сульфита с последующим колориметрическим определением ацетона по Ravin (1936). β -оксималяная кислота определялась по ацетону, образовавшемуся при окислении безбелкового фильтрата бихроматом. Для определения общего количества жиров в плазме крови применялся метод Bloor (Rona и Kleinmann, 1929).

Моча исследовалась на ацетон (метод Ravin) и β -оксималяную кислоту (путем окисления ее в ацетон).

К первой группе относятся опыты, проведенные в Ленинграде и в Терсколе. Они показали, что принятый жир всасывается настолько медленно, что повышения содержания жира в плазме крови почти не обнаруживается (табл. 1).

Напротив, содержание ацетоновых тел в крови после приема 0.7—1 г на 1 кг веса испытуемого отчетливо повышается (табл. 2). При этом количество ацетона увеличивалось через 4—6 час. после приема жира.

Таблица 1

Влияние жировой нагрузки на содержание жира в плазме крови в Терсколе (высота 2300 м)

Испытуемые	Вес испытуемого	Количество принятого жира (в г)	Количество жира (в %) (рассчитано на пальмитиновую кислоту)		
			до приема жира	После приема жира	
				через 4 ч.	через 6 ч.
Дед—ин . . .	85	67	0.61	0.60	0.66
			0.58	0.59	0.61
Ост—ая . . .	55	41	0.68	0.74	0.70
			0.70	0.74	0.78
			0.76	0.81	0.79

Таблица 2

Влияние жировой нагрузки на содержание ацетона и β -оксималяной кислоты в крови

Испытуемые	Место опыта	Дата опыта	Вес испытуемого (в кг)	Количество принятого жира (в г)	Количество ацетона (в мг%)			Количество ацетона из β -оксималяной кислоты (в мг%)		
					до приема жира	после приема жира через		до приема жира	после приема жира через	
						4 ч.	6 ч.		4 ч.	6 ч.
Дед—ин . . .	Ленинград	17 V	85	70	—	0.14	0.13	0.06	0.39	0.30
Ост—ая . . .	"	7 V	57	57	0.08	0.24	0.34 ¹	0.31	0.73	1.20 ¹
Дед—ин . . .	Терскол	16 VII	85	64	—	0.36	0.50	0.14	0.37	—
Ост—ая . . .	"	16 VII	55	41	0.06	0.11	0.21	0.19	0.43	0.40

¹ Через 7 час.

В моче в некоторых опытах (табл. 3) также обнаруживалось увеличение количества ацетоновых тел в частности ацетона.

На высотах, как видно из табл. 4, общее количество жиров в плазме крови после приема жира изменяется чаще в сторону повышения, но эта закономерность выражена слабо.

Что же касается ацетона и β -оксималяной кислоты в крови, то повышение их содержания выражено отчетливо (табл. 5).

При этом большее содержание кетоновых тел иногда наблюдается через 4 часа, иногда через 6 час. В среднем это повышение в горах выражено несколько резче, чем на равнине. Однако порядок величин примерно тот же, так что говорить о резком нарушении жирового обмена в этих случаях нельзя. Исследование мочи на ацетоновые тела у испытуемых в этих условиях также значительных изменений не показывает (табл. 6).

Опыты с жировыми нагрузками в значительном числе случаев проводились на следующий день после подъема испытуемых на новый уровень высоты. Таким образом, акклиматизация испытуемых в этих

Таблица 3

Влияние жировой нагрузки на выведение ацетоновых тел с мочой в Ленинграде и в Терсколе

Испытуемые	Место опыта	Дата опыта	Время сбора мочи после опыта (часы)	Количество мочи (в мл)	Количество ацетона		Количество ацетона из β -оксималяной кислоты	
					мг ⁰ / ₀	в мг за часы, указанные в 3-й графе	мг ⁰ / ₀	в мг за часы, указанные в 3-й графе
Дед—ин . .	Ленинград	17 V	I—12	—	0.3	—	5.9	—
			II—12	—	0.3	—	5.6	—
Ост—ая . .	"	7 V	I—12	365	10.9	39.8	33.9	124
			II—12	470	0.8	3.8	19.2	90
Дед—ин . .	Терскол	16 VII	I—12	335	1.3	4.4	6.8	26
			II—12	380	0.25	0.95	13.2	50
Ост—ая . .	"	16 VII	I—12	165	0.5	0.8	31.4	52
			II—12	560	0.2	1.1	13.4	75

случаях ограничивалась только одними сутками. Отсутствие резкой разницы накопления ацетоновых тел в организме испытуемых на высотах и на равнине свидетельствует опять-таки в пользу того, что в условиях даже кратковременной акклиматизации организм может легко справиться с теми несколькими десятками граммов жира, которые должны войти в суточный пищевой рацион.

Влияние перехода на большие высоты

В то время как прием значительных количеств жира не вызывал заметных изменений в химизме крови и мочи, дальнейший подъем на высоты всегда вызывал обогащение организма ацетоновыми телами.

Содержание жира в плазме и ацетона в крови у некоторых испытуемых, в условиях забора крови натощак на большой высоте, представлено в табл. 7.

Из этой таблицы видно, что на высотах выше 5000 м у некоторых испытуемых количество ацетона в крови значительно увеличено. Содержание жира в плазме крови при этом, за исключением одного испытуемого (Пан-ев), не показывает каких-либо отклонений от обычных величин.

Исследование мочи на содержание ацетона показывает на высоте 5315 м резкое увеличение его; при этом, если проследить выведение

Таблица 4

Влияние жировой нагрузки на содержание жира в плазме крови на „Приюте девяти“ (выс. 4250 м) и на „Седловине“ (высота 5315 м)

Испытуемые	Место опыта	Дата опыта	Вес испытуемого (в кг)	Количество принятого жира (в г)	Количество жира (в ‰) (рассчитано на пальмитиновую кислоту)		
					до приема жира	после приема жира	
						через 4 ч.	через 6 ч.
Фед—ов . . .	„Приют девяти“	27 VII	62	47	0.56	0.49	0.50
Дед—ин . . .	„	27 VII	85	64	0.21	0.40	0.48
Вит—ая . . .	„	27 VII	85	64	0.21	0.47	0.48
Вит—ая . . .	„	28 VII	48	36	0.38	0.44	0.47
Нор—ая . . .	„	28 VII	48	36	0.42	0.50	0.54
Нор—ая . . .	„	28 VII	48	36	0.40	0.49	0.54
См—ов	„	28 VII	62	47	0.40	0.50	0.48
См—ов	„	28 VII	62	47	0.44	0.59	0.49
Го—ик	„	28 VII	62	47	0.52	0.59	0.58
Го—ик	„	28 VII	62	47	0.52	0.60	0.63
Го—ик	„	30 VII	59	44	0.51	0.42	0.44
Го—ик	„	30 VII	59	44	0.46	0.45	0.44
Стр—ва . . .	„	3 VIII	51	39	0.49	0.78	0.46
Стр—ва . . .	„	3 VIII	51	39	0.49	0.63	0.50
Бай—ко . . .	„	3 VIII	69	52	0.52	0.42	0.56
Бай—ко . . .	„	3 VIII	69	52	0.50	0.55	0.54
Нов—ва . . .	„	10 VIII	67	50	0.43	0.59	0.45
Нов—ва . . .	„	10 VIII	67	50	0.48	0.52	0.52
Нов—ва . . .	„Седловина“	23 VIII	67	50	0.44	0.42	—
Нов—ва . . .	„Седловина“	23 VIII	67	50	0.44	0.48	—
Стр—ва . . .	„	23 VIII	51	39	0.44	0.44	—
Стр—ва . . .	„	23 VIII	51	39	0.58	0.50	—

ацетона с мочой по дням, то совершенно четко выявляется снижение количества ацетоновых тел по мере пребывания на этом уровне высоты (табл. 8). Это снижение выражено настолько резко и закономерно у всех подопытных, что не остается никакого сомнения в том огромном влиянии, какое имеет акклиматизация на образование ацетона в организме.

Сопоставление влияния жировых нагрузок на высотах „Приют девяти“ и „Седловина“ на выведение ацетона с мочой с влиянием подъема на новый уровень высоты (с 4250 м до 5315 м) ярко демонстрирует специфическое воздействие разреженной атмосферы.

Специфическое влияние подъема на новый уровень высоты ярко иллюстрируется далее следующими данными: группа испытуемых после нескольких дней пребывания на „Седловине“ совершила подъем на

Таблица 5

Влияние жировой нагрузки на содержание ацетона и β -оксимасляной кислоты в крови на „Приюте девяти“ (высота 4250 м) и на „Седловине“ (высота 5315 м)

Испытуемые	Место опыта	Дата опыта	Вес испытуемого (в кг)	Количество принятого жира (в г)	Количество ацетона (в мг ^{0/0})			Количество ацетона из β -оксимасляной кислоты (в мг ^{0/0})		
					До приема жира	после приема жира через		до приема жира	после приема жира через	
						4 ч.	6 ч.		4 ч.	6 ч.
Фед—ов . . .	„Приют девяти“	27 VII	62	47	0.06	0.14	0.10	0.29	0.42	0.63
Дед—ик . . .	„	27 VII	85	64	0.19	0.36	—	0.56	0.79	—
Вит—ая . . .	„	28 VII	48	35	0.09	0.14	0.14	0.12	0.80	0.70
Нор—ая . . .	„	28 VII	48	35	0.05	0.16	0.09	0.00	0.35	0.28
См—ов . . .	„	28 VII	62	47	0.06	0.11	0.34	0.17	0.23	0.60
Го—ик . . .	„	30 VII	59	44	0.05	0.09	0.04	0.19	0.95	0.55
Стр—ва . . .	„	3 VIII	51	39	0.05	0.08	0.05	0.00	0.55	0.48
Бай—ко . . .	„	3 VIII	69	52	0.00	0.11	0.16	0.36	0.54	0.64
Нов—ва . . .	„	10 VIII	67	50	0.03	0.05	0.13	0.19	0.44	0.00
Нов—ва . . .	„Седловина“	3 VIII	67	50	0.09	0.06	—	0.26	0.79	—
Стр—ва . . .	„	23 VIII	51	39	0.05	0.08	—	0.39	0.73	—

Таблица 6

Влияние жировой нагрузки на выведение ацетоновых тел с мочой на „Приюте девяти“ (высота 4250 м) и на „Седловине“ (высота 5315 м)

Испытуемых	Место опыта	Дата опыта	Время сбора мочи после опыта (часы)	Количество ацетона (в мг ^{0/0})	Количество ацетона из β -оксимасляной кислоты (в мг ^{0/0})
Фед—ов	„Приют девяти“	27 VII	I—12	0.04	6.7
Дед—ин	„	27 VII	I—12	0.35	14.8
Вит—ая	„	28 VII	II—12	0.18	10.5
Нор—ая	„	23 VII	24	0.28	1.0
См—ов	„	23 VII	24	0.06	13.3
См—ов	„	28 VII	I—12	0.08	10.0
См—ов	„	28 VII	II—12	0.08	9.3
Го—ик	„	30 VII	—12	4.7	21.6
Го—ик	„	30 VII	II—12	0.58	18.8
Стр—ва	„	3 VIII	I—15	0.10	10.2
Стр—ва	„	3 VIII	II—9	0.12	6.7
Бай—ко	„	3 VIII	II—12	0.26	11.5
Нов—ва	„	10 VIII	I—12	0.99	15.6
Нов—ва	„	10 VIII	II—12	0.50	24.7
Нов—ва	„Седловина“	23 VIII	I—6	0.40	20.0
Нов—ва	„Седловина“	23 VIII	12	10.3	25.0
Стр—ва	„	23 VIII	I—6	3.40	14.0
Стр—ва	„	23 VIII	12	0.20	17.7

Таблица 7

Содержание жира (в плазме), ацетона и β -оксимасляной кислоты (в крови) на „Седловине“ (высота 5315 м)

Испытуемые	Дата опыта	Количество жира в плазме (в ‰) (рассчитано на пальмитиновую кислоту)	Количество ацетона (в мг‰)	Количество ацетона из β -оксимасляной кислоты (в мг‰)
Ган—ов	16—17 VIII	0.60	0.16	0.26
Гол—ов	16—17 VIII	0.60	0.06	0.29
Пан—ов	16—17 VIII	2.64, 2.62	0.10	0.41
Стр—ов	16—17 VIII	0.63	0.06	0.10
Тум—ов	16—17 VIII	0.57	0.13	0.19
Го—ик	16—17 VIII	0.24	0.06	0.91

Таблица 8

Выведение ацетоновых тел (общего ацетона и β -оксимасляной кислоты) с мочой за сутки на „Седловине“ (высота 5315 м)

Испытуемые	Дата сбора мочи	Количество мочи за сутки (в мг)	Количество ацетона (в мг)		Количество ацетона из β -оксимасляной кислоты (в мг)	
			на 100 мл мочи	за сутки	на 100 мл мочи	за сутки
Вл—ов	16 VIII	680	1.76	12.0	10.2	69.4
	17 VIII	700	2.25	15.8	8.33	61.8
	18 VIII	650	1.30	8.5	9.6	62.4
	19 VIII	850	1.21	10.3	9.6	81.6
	20 VIII	650	2.68	17.4	10.7	69.6
	21 VIII	660	6.24	41.2	11.0	72.6
	22 VIII	265	8.54	22.6 ¹	15.0	41.1 ¹
Дед—ин	17 VIII	850	8.24	70.0	10.0	85.0
	18 VIII	775	2.65	20.5	6.8	52.7
	19 VIII	900	0.35	3.15	4.85	43.7
	20 VIII	750	0.63	4.73	5.13	38.5
	21 VIII	875	3.04	26.6	10.0	87.5
	22 VIII	900	10.6	95.4	11.9	107.1
Фед—ов	18 VIII	950	1.43	13.6	11.5	109.3
	19 VIII	850	0.25	2.13	7.47	68.5
	20 VIII	650	0.31	2.02	9.4	61.1
	21 VIII	650	3.33	21.6	12.73	82.7
	22 VIII	400 ²	1.47	5.88 ²	10.2	40.8 ²
Тум—ов	16 VIII	900	4.85	43.8	15.7	141.3
	17 VIII	950	0.54	5.13 ³	4.71	44.7 ³

¹ За 18 часов.² За 12 часов.³ За 20 часов.

вершину (21 VIII), и подъема на 300 м оказалось достаточным для того, чтобы у всех подопытных резко повысилось выведение ацетона с мочой. Весьма вероятно, что в этом случае имело место комбинированное влияние увеличения разрежения и тяжелой мышечной работы, совершенной при восхождении на вершину.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приведенные выше материалы вновь подтвердили наблюдения, сделанные ранее, о появлении на больших высотах ацетонурии. Анализы крови при этом показали и увеличение содержания ацетона в крови. Содержание β -оксималяной кислоты и в крови, и в моче изменялось не так закономерно. Общее содержание жиров в плазме крови закономерных изменений ни в сторону увеличения, ни в сторону уменьшения не показало.

Таким образом, в качестве индикатора расстройств жирового обмена может служить только некоторое накопление в организме ацетона, проявляющееся как в увеличении содержания его в крови, так и в увеличенном выведении его с мочой. Количественно это нарушение обмена выражено слабо, так как за сутки общего ацетона выделялось в наиболее резких случаях ацетонурии несколько десятков миллиграммов, а количество выведенной β -оксималяной кислоты только в немногих случаях превышало 0.1 г. Малое выведение не может быть объяснено сильно выраженной задержкой этих тел в организме, так как увеличение содержания их в крови невелико, и при расчете на всю кровь общее содержание их не превышает нескольких десятков миллиграммов.

Так как опыты Острогорской показали, что при кислородном голодании в мышцах и в мозговой ткани количество ацетоновых тел возрастает в меньшей степени, то остается предположить, что они образуются в первую очередь в таких органах, как печень и, быть может, в некоторых других паренхиматозных органах. Таким образом, незначительность прироста ацетоновых тел в крови свидетельствует о незначительности прироста и общего количества ацетоновых тел в организме. Количество же окисленных жиров за сутки в условиях наших опытов измерялось десятками граммов.

Отсюда, в качестве одного из главных заключений проведенной работы мы выставляем положение, что на уровнях высоты до 5315 м включительно в отношении подавляющей доли всех жиров, подвергающихся в организме окислению, мы не имеем оснований говорить о наличии глубоких нарушений в ходе их окисления.

Опыты с жировыми нагрузками, когда подопытные принимали натошак за один прием 35—64 г жира, еще более подтверждают это положение. Эти опыты на больших высотах, так же как и на малых, дали незначительные изменения в содержании жиров и ацетоновых тел в крови, и только в отдельных случаях прием жира проявлялся в увеличении содержания ацетоновых тел в моче. Организм испытуемых вплоть до высоты 5315 м справлялся с введенными несколькими десятками граммов жира, увеличивая новообразование ацетоновых тел в количествах порядка долей грамма.

Такого характера отношения легче всего объяснить тем, что на высотах происходит нарушение жирового обмена не во всем организме, а в каких-либо отдельных органах, например в печени.

Ежесуточное исследование мочи на ацетоновые тела показало огромное влияние акклиматизации. В опытах на „Седловине“, в каждый следующий день пребывания, выведение ацетона с мочой уменьшалось. Выведение β -оксималяной кислоты не показывало такой закономерности. На основании всех материалов, приведенных в этой работе, а также

в цитированных выше предыдущих наших работах можно сделать заключение, что β -оксималяная кислота не может служить таким хорошим индикатором влияния гипоксемии, как общий ацетон. На содержании общего ацетона в моче сказывается даже та акклиматизация, которая достигается в течение одних суток. Как показало исследование мочи, забранной у испытуемых на „Приюте девяти“, акклиматизация к высоте 4250 м в течение нескольких дней может снизить количество выводимого ацетона почти до величин, определяемых на равнине. Это может объяснить и некоторые противоречия, в частности указание проф. Молчановой, что на Памире на высотах порядка 4000 м она ацетона в моче не обнаруживала.

Практически очень важно то, что в условиях такой, достигнутой в течение нескольких дней акклиматизации, значительные изменения доли жиров, за счет углеводов не вызывают обнаруживаемых нашими методами нарушений в обмене веществ. Как показали предыдущие исследования (в частности работа Владимиров, Горюхиной, Ефремова, Райко и др., 1938), на высотах происходит предпочтительное окисление углеводов. Доля окисляемых жиров повышается, повидимому, только после значительного понижения запасов углеводов в теле. Если к тому же прием жиров влечет накопление ацетоновых тел, то естественно считать прием в пищу больших количеств жиров противопоказанным. Непосредственный опыт, однако, показывает, что пребывания на высоте 4250 м даже в течение немногих дней достаточно для того, чтобы подобного рода ограничения были ненужными.

ВЫВОДЫ

1. На больших высотах увеличивается содержание в крови общего ацетона и выведение его с мочой.

2. Содержание β -оксималяной кислоты в крови на высотах тоже увеличивается, но не так закономерно. Изменения содержания β -оксималяной кислоты в моче четкой закономерности не обнаруживают.

3. Общее содержание жиров в плазме крови на высотах не изменяется.

4. По мере акклиматизации выведение ацетона с мочой снижается.

5. Жировые нагрузки на высотах вызывают такие же изменения в составе крови, как и на равнине, — общее количество жиров плазмы повышается мало, содержание ацетона и β -оксималяной кислоты в крови значительно повышается.

6. При акклиматизации, достигнутой в течение нескольких дней, на высотах могут вводиться с пищей даже большие количества жиров без существенных нарушений в ходе обмена жиров.

ЛИТЕРАТУРА

- Байченко, Владимиров, Дедюлин, Острогорская и Эпштейн, Изв. АН, сер. геогр. и геофиз., № 4—5, 581, 1939.
- Владимиров, Горюхина, Дмитриев и др. Тр. Военно-мед. Акад., 27, 163, 1940.
- Владимиров, Горюхина, Дмитриев, Райко и др., сб. „Кислородное голодание и борьба с ним“, изд. ВМА, Л., 1939.
- Владимиров, Горюхина, Дмитриев, Ефремов, Райко и др., сб. „Кислородное голодание и борьба с ним“, изд. ВМА, Л., 1939.
- Владимиров, Григорьев, Дедюлин, Острогорская и Федоров Физиолог. журн. СССР, 37, 356, 1945.
- Владимиров, Дедюлин, Риккль и Эпштейн, Изв. АН, сер. геогр. и геофиз., № 4—5, 571, 1939.
- Rona u. Kleinmann, Praktik. d. physiol. Chemie, Berlin, 1929.
- Ravin, J. Biol. Chem., 115, 511, 1936.

ВЛИЯНИЕ ТИАМИНА И ЕГО ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЫШЦЫ К АЦЕТИЛХОЛИНУ

Е. Б. Бабский и П. Ф. Минаев

Физиологическая лаборатория Института биологической и медицинской
химии Академии Медицинских Наук СССР

Поступило 9 XII 1946

Действие витамина B_1 (тиамина) на чувствительность органов к ацетилхолину, на активность холинэстеразы и на синтез ацетилхолина изучалось многими исследователями. Впервые в 1937 г. Minz и Agid нашли, что тиамин повышает чувствительность спинной мышцы пиявки по отношению к ацетилхолину. Аналогичное наблюдение сделали Brücke и Sankander (1940). Потенцирование тиаминном эффектов ацетилхолина наблюдали также Agid, Beauvallet и Minz (1937) и ряд других авторов. В отличие от этих исследователей Torda и Wolff (1944) указывали на то, что тиамин и его производные (тиаминпирофосфат и ацетилтиамин) в концентрациях $3 \cdot 10^{-7}$ — $3 \cdot 10^{-3}$ мол. ($1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-3}$) понижают сокращения прямой мышцы живота лягушки, вызванные ацетилхолином. Двойственное в зависимости от концентрации действие тиамина на чувствительность прямой мышцы живота лягушки по отношению к ацетилхолину описала Книпст (1946).

Minz и Agid (1937) отрицали действие витамина B_1 на активность холинэстеразы. Однако Süllmann и Birkhäuser (1939) и Glick и Antopol (1939) нашли, что тиамин понижает активность холинэстеразы. Сопоставляя этот факт с тем, что при авитаминозе B_1 у голубей активность холинэстеразы повышена, а чувствительность органов к ацетилхолину понижена, Glick (1941) пришел к заключению, что тиамин потенцирует органы к ацетилхолину путем тормозящего влияния на холинэстеразу.

Наше внимание к действию тиамина на чувствительность мышцы к ацетилхолину было привлечено в связи с предположением Minz и Agid (1937), что обнаруженное Binet и Minz (1934) сенсibiliзирующее вещество, содержащееся в нервной ткани, идентично тиамину.

В наших предыдущих исследованиях (Бабский, Кореневская и Минаев, 1945; Минаев, 1946) мы обнаружили сенсibiliзирующее по отношению к ацетилхолину действие на мышцу некоторых фосфорилированных соединений (аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата) и получили указание на то, что сенсibiliзирующим к ацетилхолину веществом, содержащимся в нервной ткани, является аденозинтрифосфат. Поэтому, в связи с указанием Minz и Agid мы решили исследовать влияние на чувствительность мышцы к ацетилхолину тиамина и его фосфорилированных производных — тиаминмонофосфата и тиаминдифосфата (кокарбоксылазы).

МЕТОДИКА

Так же как и при исследовании сенсibiliзирующего действия на мышцу аденинтрифосфата и продуктов его расщепления, объектом исследования в данном сообщении были прямая мышца живота лягушки. Опыты были произведены в течение сентября—октября. В начале каждого опыта устанавливался фон постоянных по силе мышечных сокращений в ответ на вливание в сосудик с мышцей эзеринизированного раствора ацетилхолина постоянной в данном опыте концентрации ($1 \cdot 10^{-6}$ — $5 \cdot 10^{-7}$). Вслед за этим время-от-времени испытывалось действие на мышцу раствора ацетилхолина с добавленным к нему тиамингидрохлоридом или его фосфорилированным производным. Тиамингидрохлорид-монофосфат и тиамингидрохлорид-дифосфат были любезно предоставлены нам М. Г. Крицман и К. В. Дружининой, которым мы приносим нашу благодарность.

Испытания раствора ацетилхолина или раствора ацетилхолина с добавленным к нему препаратом тиамина производились каждые 5 минут. Сокращения на остановленном барабане кимографа регистрировались в течение 2 минут. После каждого испытания действия исследуемого раствора мышца трижды промывалась эзеринизированным (концентрация эзерина $1:100\,000$) рингеровским раствором.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Действие тиамина. Тиамин гидрохлорид в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-7}$ повышал чувствительность мышцы по отношению к ацетилхолину, что сказывалось увеличением мышечных сокращений при воздействии ацетилхолина. Такой же сенсibiliзирующий эффект наблюдался в большинстве опытов под влиянием тиамина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$;

в некоторых опытах применение тиамина в этой концентрации приводило к угнетению мышечных сокращений, вызванных ацетилхолином. Большие концентрации тиамина неизменно оказывали угнетающее влияние на чувствительность мышцы к ацетилхолину.

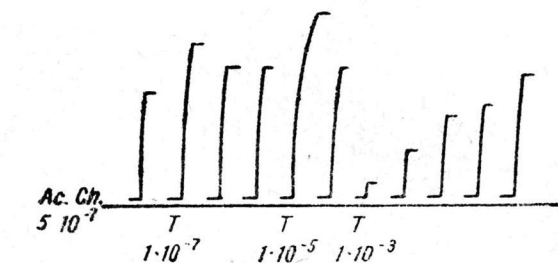


Рис. 1. Влияние тиамина (Т) на высоту мышечных сокращений, вызванных ацетилхолином. Концентрации тиамина указаны в выш.

При добавлении тиамина в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ к исследуемому раствору ацетилхолина мышца переставала реагировать сокращением на воздействие последнего или отвечала лишь очень слабым сокращением. Даже после многократного промывания мышцы рингеровским раствором мышечные сокращения в ответ на ацетилхолин оказывались ослабленными (рис. 1).

Действие тиаминмонофосфата. Тиамингидрохлорид-монофосфат оказывал качественно такое же, как и тиамин, но несколько более слабое действие на мышцу. Отчетливая сенсibiliзация мышцы к ацетилхолину наблюдалась под влиянием тиаминмонофосфата в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-5}$, а угнетающий эффект под влиянием тиаминмонофосфата — в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ (рис. 2).

Действие тиаминдифосфата. В отличие от тиамина и тиаминмонофосфата тиамингидрохлорид-дифосфат в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ вызывал только увеличение мышечных сокращений в ответ на воздействие ацетилхолина, т. е. оказывал только сенсibiliзирующее влияние. Ни в одном случае при воздействии этого вещества не наблюдалось торможения ацетилхолиновой контрактуры (рис. 3).

Введение в молекулу тиамина двух фосфатных групп снимает тормозящее действие больших концентраций тиамина. В результате этого тиаминдифосфат оказывает только сенсibiliзирующее действие.

Характер эффекта, оказываемого тиаминдифосфатом, совпадает с эффектом аденозинтри- и аденозиндифосфата. Возможно, что сенсбилизация мышцы по отношению к ацетилхолину характерна для физио-

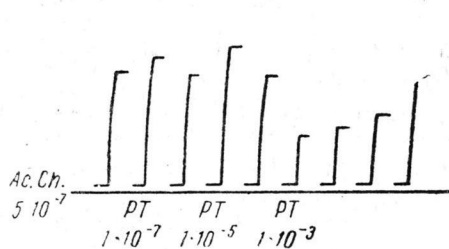


Рис. 2. Влияние тиаминмонофосфата (PT) на высоту ацетилхолиновых мышечных сокращений. Концентрации тиаминмонофосфата указаны внизу.

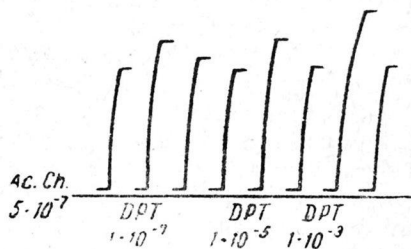


Рис. 3. Влияние тиаминдифосфата (DPT) на высоту ацетилхолиновых мышечных сокращений. Концентрации тиаминдифосфата указаны внизу.

логического действия полифосфорных соединений, содержащих лабильную фосфатную группу.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Действие тиамина и его фосфорилированных производных на вызываемое ацетилхолином мышечное сокращение не может быть сведено к парализующему холинэстеразу действию, как это предполагал Glick. Против этого свидетельствует в частности тот факт, что тиамин в наших опытах изменял чувствительность мышцы по отношению к ацетилхолину, испытывавшемуся в эзеринизированном растворе. В наших опытах холинэстераза мышцы на протяжении всего опыта была полностью парализована, и несмотря на это, тиамин и его производные оказывали влияние на чувствительность мышцы к ацетилхолину. Очевидно, тиамин действует непосредственно на внутриклеточные процессы, от которых зависит реакция мышцы на ацетилхолин, независимо от его влияния на холинэстеразу. Наше представление о механизме действия тиамина на вызываемое ацетилхолином мышечное сокращение совпадает со взглядами Kahlson и Uvnas (1935), Gautrelet, Corteggiani, Kaswin и Serfati (1936) и Kahane и Lévy (1937), согласно которым сенсбилизация мышцы пиявки к ацетилхолину даже под влиянием эзерина не может быть сведена только к парализации холинэстеразы.

В связи с полученными нами данными о действии тиамина на чувствительность мышцы к ацетилхолину, необходимо указать, что Feldberg и Mann (1945) отмечали тормозящее влияние тиамина на синтез ацетилхолина. Эти исследователи судили об интенсивности энзиматического синтеза ацетилхолина по величине сокращения прямой мышцы живота лягушки. Поскольку они не приводят данных контрольных опытов о влиянии тиамина на чувствительность мышцы к ацетилхолину, постольку не исключено, что в их опытах происходило не уменьшение синтеза ацетилхолина, а понижение чувствительности мышцы, служившей индикатором на синтезируемый ацетилхолин.

ВЫВОДЫ

1. Тиамин в концентрациях $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-7}$ вызывает повышение, а в концентрациях $1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ —понижение чувствительности к ацетилхолину прямой мышцы живота лягушки. В концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ —

$1 \cdot 10^{-5}$ тиамин вызывает чаще повышение чувствительности мышцы к ацетилхолину, но иногда вызывает и понижение чувствительности.

2. Тиаминмонофосфат оказывает на чувствительность мышцы по отношению к ацетилхолину качественно такое же, как и тиамин, но более слабое действие.

3. Тиаминдифосфат в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ повышает чувствительность мышцы по отношению к ацетилхолину.

4. Действие тиамина и его фосфорилированных производных на чувствительность мышцы к ацетилхолину не может быть сведено к парализующему действию этих веществ на активность холинэстеразы. Изменение интенсивности реакции мышцы на ацетилхолин под влиянием тиамина и его производных наблюдается также на эзеринизированной мышце, холинэстераза которой парализована.

ЛИТЕРАТУРА

- Бабский Е. Б., О. Г. Кореневская и П. Ф. Минаев, Бюл. exper. биол. и мед., 20, № 3, 60, 1945.
 Книпст И. Н., Бюлл. exper. биол. и мед., 27, № 3, 19, 1946.
 Минаев П. Ф., Бюлл. exper. биол. и мед., 27, № 5, 37, 1946.
 Agid R., M. Beauvallet et B. Minz, C. R. Soc. biol., 126, 986, 1937.
 Binet L. et B. Minz, C. R. Soc. biol., 116, 107, 1934.
 Brücke F. Th. u. H. Sarkander, Arch. exp. Path. u. Pharm., 195, 218, 1940.
 Feldberg W. a. T. Mann, J. Physiol., 104, 8, 1945.
 Gautrelet G., E. Corteggiani, A. Kaswin et A. Serfati, C. R. Soc. biol., 122, 377, 1936.
 Glick D. a. W. Antopol, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 42, 396, 1939.
 Glick D., Biological Symposia, 5, 213, 1941.
 Kahane E. et J. Lévy, C. R. Acad. Sci., 204, 1752, 1937.
 Kahlson G. u. B. Uvnas, Skand. Arch. Physiol., 72, 215, 1935.
 Minz B. et R. Agid, C. R. Acad. Sci., 205, 576, 1937.
 Süllman H. a. Birkhäuser, Schweiz. Med. Wochenschr., 69, 648, 1939.
 Torda C. a. H. Wolff, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 56, 89, 1944.

ДЕЙСТВИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА И ГАНГЛИОНАРНЫХ ЯДОВ НА СПИННОЙ МОЗГ ЛЯГУШКИ

М. А. Гребенкина

Кафедра фармакологии II Ленинградского медицинского института

Поступило 17 VII 1946

Работы ряда авторов (Конради и Михельсон, 1937; Риккль, 1934; Minz, 1936; Bulbring и Burn, 1941; Feldberg, 1945, и др.) указывают на то, что в центральной нервной системе, как и в других отделах нервной системы, передача нервного импульса осуществляется гуморальным путем.

В момент возбуждения в синапсах происходит выделение ацетилхолина, который и является передатчиком импульсов в центральной нервной системе.

Ацетилхолин проявляет различное действие в зависимости от того, в каком отделе нервной системы он выделяется. По классификации, предложенной Dale (1914), различают два вида действия ацетилхолина. При передаче нервного импульса на сердце, гладкую мускулатуру и железы проявляется „мускариноподобное“ действие ацетилхолина. Оно имитируется мускарином и снимается атропином. При передаче на поперечнополосатую мускулатуру и в ганглионарных синапсах ацетилхолин действует „никотиноподобно“ (так же как малые дозы никотина), снимается же это действие кураре и большими дозами никотина.

Наша работа имела целью выяснить, к какому виду относится действие ацетилхолина и близких к нему эфиров холина на клетки центральной нервной системы.

Поскольку рецептивная субстанция в центральной нервной системе вероятно близка к рецептивной субстанции в ганглионарных синапсах, можно было думать, что и в центральной нервной системе, так же как и в симпатических ганглиях, проявляется никотиноподобное действие ацетилхолина. Однако, как известно, Feldberg (1945) придерживается иного взгляда, считая действие ацетилхолина в центральной нервной системе мускариноподобным.

Мы решили подвергнуть этот вопрос экспериментальной проверке.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для опытов брались лягушки *Rana temporaria* весом 35—40 г. Опыты были поставлены на 60 лягушках как самцах, так и самках; отбирались наиболее здоровые экземпляры. Работа проводилась в период времени с января до мая.

Опыты с анабазином и никотином. Характерным симптомом действия никотина на лягушку считается так называемая „поза молеба-

щика". Она заключается в том, что под влиянием введенного никотина лягушка сгибает голову, передние лапки подтягивает к груди, бедра располагаются под прямым углом к туловищу, голени почти скрещиваются на спине; вся поза носит каталептический характер.

Поза молещика получается уже при введении 0.1 мг никотина в брюшной лимфатический мешок лягушки.

Анреп (Ангер, 1879) описывает действие никотина на лягушку. По его мнению, характерная для никотина поза зависит частично от влияния никотина на центральную нервную систему, а частично от его влияния на периферию.

Первой задачей, которую мы перед собой поставили, было выяснить, не получается ли поза молещика при действии на лягушку других, близких к никотину веществ, относящихся к группе ганглионарных ядов.

Оказалось, что если ввести в брюшной лимфатический мешок лягушки анабазин, близкий к никотину ганглионарный яд (Аничков и Плещицер, 1935), то лягушка принимает ту же позу, что и при отравлении никотином. Анабазин действует слабее никотина: для получения позы молещика лягушке надо ввести под кожу не менее 0.25 мг анабазина (0.25 мл 0.1% раствора).

Таким образом можно сказать, что поза молещика характерна вообще для веществ, обладающих никотиновым действием на лягушку. Эта поза была выбрана в качестве теста никотиноподобного действия ядов.

На какой отдел нервной системы действует никотин, вызывая характерную для него позу?

Для решения этого вопроса мы произвели ряд перерезок центральной нервной системы на различных уровнях.

Опыты ставились следующим образом: у лягушки удалялся тот или другой отдел центральной нервной системы и после того, как явления шока у животного проходили, ему вводился в брюшной лимфатический мешок никотин (в 0.5%-м растворе) 0.5—1 мг.

Оказалось, что после удаления переднего мозга для получения позы молещика большинству лягушек надо было вводить несколько больших доз никотина, чем неоперированным экземплярам. Мы удаляли последовательно все отделы головного мозга и при этом не наблюдалось исчезновения реакции на никотин. Оказалось, что поза молещика получается при действии никотина и на спинальную лягушку, после же разрушения спинного мозга этой реакции на никотин получить уже не удавалось.

Следовательно поза молещика зависит от действия никотина на клетки спинного мозга.

Полученные таким образом результаты были проверены непосредственным наложением раствора никотина 1:200 на различные отделы центральной нервной системы.

В грудном отделе позвоночника удалялись дужки позвонков и на обнаженный таким образом спинной мозг накладывалась ватка, смоченная раствором никотина 1:200. В течение ближайших же минут у лягушки получалась поза молещика.

Раствор никотина, наложенный на обнаженный головной мозг, не вызывает характерной позы.

Следовательно и этим способом было показано, что рассматриваемая нами поза зависит от действия никотина на спинной мозг.

Действие никотина на спинной мозг животных изучалось Langley (1901); он накладывал раствор никотина на обнаженный спинной мозг ската и получал мышечные сокращения в соответствующих сегментах.

Dixon (1903) при наложении 0.1%-го раствора никотина на спинной мозг лягушки наблюдал подергивание мышц груди и конечностей.

Опыты с карбохолином и ацетилхолином. Дальнейшая и основная наша задача заключалась в том, чтобы определить характер действия ацетилхолина на клетки центральной нервной системы.

Здесь мы воспользовались той же методикой, что и при изучении действия никотина.

Наши опыты мы начали с испытания действия карбохолина.

Карбохолин является эфиром холина и карбаминовой кислоты; от ацетилхолина он отличается своей стойкостью.

Попытки вводить раствор карбохолина в брюшной лимфатический мешок лягушки не увенчались успехом; получались описанные Карасиком (1943) явления курареподобного паралича, который мог маскировать позу молеельщика. Поэтому мы перешли к опытам с непосредственным наложением карбохолина на обнаженный спинной мозг. Накладывая на обнаженный спинной мозг лягушки ватку, смоченную 0.8%-м раствором карбохолина с рН 7.5,¹ нам удалось получить характерную позу молеельщика. Правда поза появлялась медленнее, чем при действии никотина (через 5—7 минут) и быстрее переходила в паралич.

Чтобы исключить механическое влияние смоченной ватки на обнаженный спинной мозг, мы, в целях контроля, накладывали на спинной мозг ватку, смоченную рингеровским раствором с рН равным 7.5. При этом позы молеельщика не получалось; следовательно мы имели дело не с механическим, а со специфическим химическим действием никотина и близких к нему ядов на клетки спинного мозга.

Выяснив вопрос относительно карбохолина, мы перешли к опытам с самим ацетилхолином.

Для стабилизации ацетилхолина мы впрыскивали лягушке подкожно физостигмин в количестве 0.5 мл 0.2%-го раствора.

Опыты показали, что на фоне действия физостигмина 0.5 мл 1%-го раствора ацетилхолина (рН=7.5), введенные в брюшной лимфатический мешок лягушки, через 5 минут дают такую же реакцию, как никотин, т. е. вызывают характерную для последнего позу. Тот же эффект получается и в том случае, если вводить лягушке смешанный раствор, состоящий из 0.5 мл 1%-го раствора ацетилхолина и 0.5 мл 0.2%-го раствора физостигмина.

У контрольной лягушки, которой было введено только 0.5 мл 0.2%-го раствора физостигмина, позы молеельщика не получалось.

Полученные результаты мы снова проверили непосредственным наложением раствора ацетилхолина на обнаженный спинной мозг. Предварительно лягушкам впрыскивался под кожу физостигмин. При наложении на обнаженный спинной мозг ватки, смоченной 5%-м раствором ацетилхолина с рН=7.5, у физостигминированных лягушек мы получили характерную позу молеельщика.

Следовательно при действии на спинной мозг лягушки ацетилхолин дает тот же эффект, что и никотин.

Сходство в действии никотина и ацетилхолина на спинной мозг лягушки свидетельствует о том, что рецептивная субстанция клеток центральной нервной системы, реагирующая на ацетилхолин, способна реагировать также и на никотин, т. е. по своей фармакологической чувствительности она сходна с рецептивной субстанцией ганглионарных синапсов.

¹ Ввиду того, что имевшаяся в нашем распоряжении дистиллированная вода имела кислую реакцию, раствор подщелачивался двууглекислой содой до рН=7.5, чтобы приблизить условия действия карбохолина, являющегося хлористоводородной солью, к действию никотина — основания.

ВЫВОДЫ

1. „Поза молещика“ может быть получена при действии на лягушку не только никотина, но и ряда близких к нему по действию веществ, относящихся к группе ганглионарных ядов: анабазина, карбохолина, ацетилхолина.

2. Эта поза зависит от действия перечисленных ядов на клетки спинного мозга лягушки.

3. Ацетилхолин действует на клетки спинного мозга лягушки так же, как никотин.

4. Рецептивная субстанция клеток центральной нервной системы по своей фармакологической чувствительности близка к рецептивной субстанции ганглионарных синапсов.

В заключение считаю своим долгом поблагодарить проф. Сергея Викторовича Аничкова за предложенную мне тему и за руководство ее выполнением.

ЛИТЕРАТУРА

- Аничков С. В. и А. Я. Плещицер, Тр. ВМА, 4, 201, 1935.
Карасик В. М., Бюлл. экпер. биолог. и мед., 16, №6, 74, 1943.
Конради Г. П. и М. Я. Михельсон, Сб. „Нейрогуморальные регуляции в деятельности пищеварительного аппарата человека“, под ред. К. М. Быкова, 3, 31, 1937.
Риккля А. В., Арх. биолог. наук, сер. А, 35, 349, 1934.
Anrep W., Arch. f. Anat. u. Physiol., H. I—II (Physiologie), 167, 1879.
Bulbring E. and J. H. Burn, J. Physiol., 100, 337, 1941.
Dale H., J. Pharmacol. and Exp. Therap., 6, 147, 1914.
Dixon W. E., J. Physiol., 30, 113, 1903.
Feldberg W., Physiol. Rev., 25, No. 4, 596, 1945.
Langley, J. Physiol., 27, 233, 1901.
Minz B., C. R. Soc. Biol., 122, 1214, 1936.
-

К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИХ АМИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

СООБЩЕНИЕ I. ДЕЙСТВИЕ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ КОЛЬЧАТЫХ ЧЕРВЕЙ

К. М. Коваленков

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

Поступило 28 X 1946

Вопрос о зависимости фармакологического действия лекарственных веществ от их химической структуры имеет большое теоретическое и практическое значение.

Первая попытка установить зависимость фармакологического эффекта от химической структуры вещества в группе симпатомиметических аминов была сделана в 1910 г. Barger и Dale; ими же был предложен и самый термин „симпатомиметические вещества“. Эти авторы установили, что:

1) для симпатомиметических веществ характерен углеродный скелет из бензольного кольца с боковой цепью из 2 углеродных атомов, конечный из которых несет аминогруппу;

2) введение в бензольное кольцо и в боковую цепь группы ОН усиливает симпатомиметические свойства вещества;

3) удлинение боковой углеродной цепочки повышает химическую стойкость вещества.

По исследованиям Gunn, Gurd и Sachs (1939), последнее ведет также к усилению стимулирующего действия на центральную нервную систему и к уменьшению симпатомиметической активности.

С этой точки зрения адреналин, как содержащий в своей структуре две гидроксильные группы в кольце и одну в боковой цепочке, должен обладать максимальным симпатомиметическим действием, небольшой химической стойкостью и минимальным стимулирующим действием на центральную нервную систему.

С другой стороны, фенамин и первитин, как не содержащие в своей структуре ОН-групп, должны иметь выраженное возбуждающее действие на центральную нервную систему, большую стойкость и вызывать минимальные симпатомиметические эффекты.

Многочисленные работы, произведенные в этом направлении после Barger и Dale, подтвердили эти предположения. Таким образом адреналин и первитин по своим фармакологическим свойствам и структурным особенностям находятся как бы на флангах, между которыми располагаются все остальные симпатомиметические амины в зависимости от их химической структуры и соответствующих фармакологических свойств. Эффект,

наблюдаемый при действии этих аминов на центральную нервную систему, зависит однако не только от химической природы вещества, но и в большой степени от высоты организации этой системы у подопытного животного: чем она выше, тем отчетливее выступает стимулирующий эффект симпатомиметических аминов (Hauschild, 1939; Кузнецов, 1946).

Настоящая работа имела целью выяснить зависимость действия симпатомиметических аминов от их химической структуры и высоты организации нервной системы животного организма, а также попытаться проанализировать некоторые вопросы механизма их влияния на ее функции.

Данные наших исследований могут кроме того служить материалом для решения некоторых вопросов эволюционной фармакологии.

МЕТОДИКА

В данной работе в качестве биологического теста был взят один из представителей беспозвоночных, класса кольчатых червей — медицинская пиявка (*Hirudo medicinalis*). Такой выбор был не случайным, так как медицинская пиявка — очень чувствительный и удобный объект для фармакологического исследования. Нервная система ее представлена брюшной цепочкой, имеющей явственное сегментарное строение, и окологлоточным кольцом.

Некоторые авторы указывают на то, что в составе центральных нервных ганглиев кольчатых червей, в том числе и медицинской пиявки, имеются клеточные образования, очевидно являющиеся своеобразными аналогами вегетативных центров; однако скольконибудь ясной дифференцировки нервной системы на анимальную и вегетативную у пиявки нет (Догель, 1940; Заварзин, 1941). Fühner (1918) и Minz (1932) показали, что пиявка является высокочувствительным к ацетилхолину, эзерину, адреналину и другим фармакологическим веществам объектом; ими же были предложены различные препараты, приготавливаемые из пиявки в качестве тест-объектов для фармакологического анализа.

В настоящей работе испытывалось действие различных концентраций адреналина, симпатол, эфедрина, фенамина и первитина на интактную пиявку, препарат по Минцу, сегмент пиявки, спинной кожно-мышечный лоскут по Фюннеру и препарат с изолированной нервной цепочкой, приготовленный особым образом. Кроме этого изучались изменения хронаксии и реобазы изолированной нервной цепочки пиявки под влиянием исследуемых аминов.

Интактная медицинская пиявка помещалась в сосуд с обычной водопроводной водой комнатной температуры; к воде прибавлялся маточный раствор испытуемого амина до создания нужной концентрации его. На каждом препарате изучалось только одно разведение.

При работе с сегментом пиявки, с препаратами по Минцу — Фюннеру и с изолированной нервной цепочкой, вместо воды употреблялся раствор Кларка для амфибий. Сокращения пиявки с помощью упсальского рычажка регистрировались на кимографе. Оценивалась частота и амплитуда произвольных сокращений, тонус мускулатуры и длительность эффекта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Влияние симпатомиметических аминов на сокращения интактной медицинской пиявки

Все исследуемые амины, начиная с определенных концентраций, характерных для каждого из них, влияют на сокращения интактной пиявки возбуждающим образом: они в различной степени увеличивают размах и частоту произвольных сокращений и повышают тонус. Минимальные действующие концентрации отдельных аминов различны: для адреналина и симпатол 1:5000, эфедрина 1:10 000, первитина и фенамина 1:20 000. На рис. 1 приведены кимограммы действия указанных аминов в минимальных концентрациях.

Как видно на кимограмме, действие минимальной концентрации адреналина проявляется в учащении произвольных сокращений и в выраженном усилении тонуса мускулатуры.

Симпатол аналогично адреналину действует возбуждающе, но не вызывает учащения произвольных сокращений и повышения тонуса, как адреналин, а только увеличивает амплитуду сокращений.

Действие адреналина и симпатоло наступает сразу после создания необходимой концентрации их в сосуде. Повышенная активность пиявки в растворе этих аминов 1:5000 сохраняется длительное время. Более высокие концентрации их, начиная с 1:3000, после кратковременного периода возбуждения парализуют произвольные движения пиявки при высоком тоне ее мускулатуры.

Действие эфедрина наступает не так быстро, как действие адреналина и симпатоло, но от более слабых концентраций. Так, минимально активным раствором эфедрина является 1:10000; он вызывает заметное увеличение объема произвольных сокращений и небольшое увеличение тонуса; частота сокращений либо уменьшается, либо остается неизменной. При увеличении концентраций (1:5000, 1:3000) действие становится более отчетливым, подчиняясь в основном тем же закономерностям, как и при концентрации 1:10000. Полного угнетения сокращений пиявки от эфедрина, в противоположность симпатолу и адреналину, добиться трудно. Так, эфедрин в разведении 1:1000 и в больших концентрациях лишь угнетает моторные функции пиявки, но редко парализует их вовсе; тонус мускулатуры повышается, но не так резко, как при высоких концентрациях адреналина.

Действие фенамина и первитина может быть обнаружено уже при применении растворов 1:20000; оно проявляется в небольшом увеличении числа, а иногда и амплитуды произвольных сокращений пиявки при умеренном повышении тонуса. Эффект этот наступает не так быстро, как при адреналине, но продолжается очень длительно. Нам приходилось наблюдать усиленную активность пиявки в указанном растворе фенамина и первитина в течение суток и более. Увеличение концентрации этих аминов не изменяет характера реакции, но делает эффект более отчетливым. Только в сравнительно сильной концентрации (1:3000 и более) эти амины угнетают произвольные движения, а иногда и вовсе парализуют их при небольшом повышении тонуса. Видимой разницы в действии фенамина и первитина на интактную пиявку не обнаруживается.

Влияние симпатомиметических аминов на сокращения сегментов пиявки и препарата пиявки по Минцу.

Препарат пиявки по Минцу представляет собой пиявку, у которой отрезаны конечные сегменты, несущие ротовую и каудальную присоски. Сегмент получается путем поперечного разреза целой пиявки на 3—4 части, причем концы, несущие присоски, для опыта не используются. Из изло-

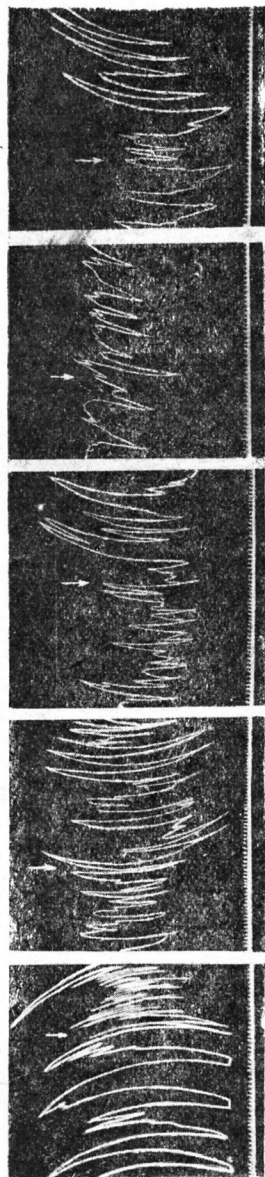


Рис. 1. Интактные пиявки. Стрелками отмечено начало воздействия аминов. 1 — адреналин 1:5000; 2 — симпатол 1:5000; 3 — эфедрин 1:10000; 4 — фенамин 1:20000; 5 — первитин 1:20000. Читать слева направо.

женного видно, что получают препараты, у которых нарушена целостность центральной нервной системы, а именно удален надглоточный узел, но полностью сохранен сегментарный рефлекторный аппарат.

Результаты действия изучаемых симпатомиметических аминов на оба препарата идентичны.

Адреналин и симпатол действуют совершенно так же и в тех же дозах, как и на целую пиявку, и это действие подчиняется тем же закономерностям. По отношению к эфедрину, фенамину и первиту как сегмент пиявки, так и препарат по Минцу, сказываются более чувствительными, чем интактная пиявка. Минимальные концентрации эфедрина (1:30 000), фенамина и первитина (1:50 000) вызывают кратковременное возбуждение, проявляющееся в увеличении размаха, а иногда и частоты произвольных сокращений препаратов при небольшом увеличении тонуса; в последующем наступает полное угнетение произвольных сокращений, наблюдаемое особенно быстро при первитине (рис. 2). Увеличение концентрации этих аминов сокращает период возбуждения препарата и неизменно вызывает угнетение произвольных сокращений при пониженном тонусе. Особенно резко выражен парализующий эффект у первитина. Длительного усиления сокращений никакими концентрациями эфедрина, фенамина и первитина вызвать не удается.

Из изложенного видно, что имеется резкое различие между действием эфедрина, фенамина и первитина на интактную пиявку и на сегментарные препараты. Во-первых, сегментарные препараты оказываются чувствительными к более низким концентрациям этих аминов, а во-вторых, возбуждающий компонент в действии на сегмент пиявки выражен значительно слабее, чем это наблюдается при действии на интактную пиявку.

Это различие можно объяснить тем, что указанные амины имеют несколько точек приложения, на которые они действуют различно.

Таковыми, вероятно, могут быть элементы „центральной“ нервной системы, представленные у пиявки окологлоточным кольцом и брюшной нервной цепочкой с узлами, сегментарный нервный аппарат и мускулатура.

На элементы „центральной“ нервной системы указанные амины действуют преимущественно возбуждающе. Сегментарный нервный аппарат после кратковременного и незначительного возбуждения неизменно угнетается. Способность препаратов пиявки с нарушенной целостностью нервной системы отвечать на более низкие концентрации этих аминов очевидно можно объяснить повышенной чувствительностью к ним сегментарного аппарата, лишенного обычных тормозных импульсов со стороны „центральной“ нервной системы. Очевидно интактность последней является непременным условием для возбуждающего действия эфедрина, фенамина и первитина. Характерно, что эти особенности в действии аминов на препарат пиявки с нарушенной интактностью нервной системы наблюдаются только при применении аминов, обладающих „центральным“ действием; эфедрин, фенамин, первитин, адреналин и симпатол как вещества, не обладающие этим действием в обычных дозах, влияют на сегментарные препараты совершенно так же, как и на целую пиявку, ибо нарушение целостности центральной нервной системы для проявления их действия не имеет никакого значения.

Все исследуемые амины повышают тонус мускулатуры пиявки.

Влияние симпатомиметических аминов на кожно-мышечный лоскут пиявки по Фюнере

С целью изучения действия исследуемых аминов непосредственно на мускулатуру пиявки, из ее спинных сегментов выкраивался кожно-мышечный лоскут размерами приблизительно 0.5×1.5 см, как это было предложено Фюнером.

Как видно на рис. 3, препарат по Фюннеру в норме не обладает произвольными сокращениями. Адреналин в концентрации 1:5000 и в больших вызывает появление произвольных сокращений и повышает тонус. В меньших концентрациях адреналин видимого эффекта не оказывает.

При повышении концентрации этого амина в растворе эффект его, не изменяясь по характеру, делается более отчетливым; однако в разведении 1:1000 адреналин вызывает повышение тонуса, но не вызывает появления сокращений. Почти аналогично адреналину и в тех же дозах действует симпатол, с той разницей, что он оказывается неспособным вызывать такие отчетливые самопроизвольные сокращения, как первый.

При эфедрине, начиная с концентрации 1:10 000, констатируется повышение тонуса, а иногда и появление произвольных сокращений кожного мышечного лоскута. Увеличение концентрации эфедрина почти не изменяет характера его влияния на препарат, за исключением того, что при относительно большей концентрации произвольные движения никогда не появляются, но тонус мышц повышается и держится очень длительно.

Фенамин и первитин, начиная с концентраций 1:20 000, вызывают умеренное повышение тонуса. Увеличение их концентраций делает этот эффект более отчетливым, но не изменяет его характера. Действие фенамина и первитина развивается медленно и держится очень длительно, особенно в концентрациях более 1:10 000.

Эти факты показывают, что все исследуемые амины активны в отношении мускулатуры пиявки и в различных, характерных для каждого из них концентрациях повышают тонус ее. Наиболее выраженный эффект дают адреналин, симпатол и частично эфедрин, которые, кроме усиления тонуса, способны вызвать появление произвольных сокращений кожного мышечного лоскута. Приведенные данные дают полное основание предположить, что положительное тонотропное действие всех исследуемых аминов на пиявку объясняется их влиянием непосредственно на мускулатуру.

Влияние симпатомиметических аминов на пиявку с изолированной нервной цепочкой

С целью более подробного изучения влияния исследуемых аминов на нервную систему пиявки и в частности для выяснения роли нервной цепочки в передаче импульсов, возникающих под влиянием симпатомиметических аминов, был приготовлен препарат пиявки с изолированной нервной цепочкой. Она изолировалась на протяжении средних сегментов тела, равных приблизительно $\frac{1}{3}$ ее общей длины, все остальные ткани в этой области иссекались и удалялись.

Такая цепочка помещалась в целлофановую трубочку, заполненную ваткой, смоченной раствором Clark. Получался препарат пиявки, состоящий из отрезков — головного и каудального, — соединенных между собой только нервной цепочкой. Препарат прикреплялся булавками к поставленной наклонно дощечке головным концом книзу. Каудальный отрезок, также укрепленный булавками в области, граничащей с изолированной нервной цепочкой, соединялся с упсальским рычажком; сокращения записывались на кимографе (рис. 4). Исследуемое вещество из пипетки наносилось только на головной отрезок пиявки, а действие его наблюдалось на обоих отрезках. Импульсы, возникающие в головном отрезке под влиянием симпатомиметических аминов, могли передаваться на каудальный отрезок только через нервную цепочку.

Испытывалось действие различных концентраций адреналина, симпатол, эфедрина, фенамина и первитина. Оказалось, что все эти амины на головной отрезок пиявки влияют совершенно так же и в тех же дозах, как и на интактную пиявку. В действии их на каудальный отрезок обнаруживаются существенные различия.

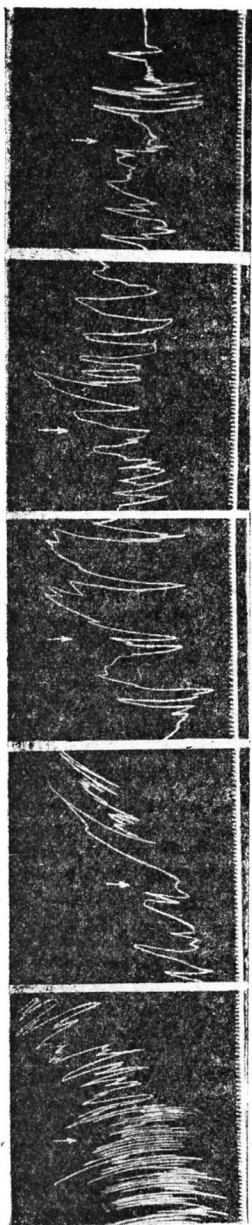


Рис. 2. Сегменты пиявок. Стрелками отмечено начало воздействия аминов.
1 — адреналин 1 : 5000; 2 — симпатол 1 : 5000; 3 — эфедрин 1 : 30 000; 4 — фенамин 1 : 50 000; 5 — первитин 1 : 50 000. Читать слева направо.

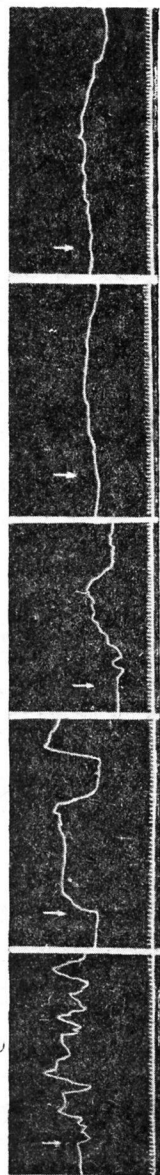


Рис. 3. Кожно-мышечный лоскут по Фюннеру. Стрелками обозначено начало воздействия аминов.
1 — адреналин 1 : 5000; 2 — симпатол 1 : 5000; 3 — эфедрин 1 : 10 000; 4 — фенамин 1 : 20 000; 5 — первитин 1 : 20 000. Читать слева направо.

Адреналин и симпатол, при нанесении их на головной отрезок, в каудальном никаких изменений не вызывают; эфедрин, фенамин и первитин при этих условиях влияют на каудальный отрезок совершенно так же, как и на интактную пиявку. Результаты действия исследуемых аминов на каудальный отрезок представлены на рис. 5.

Эти результаты с очевидностью подтверждают уже высказанное предположение о том, что адреналин и симпатол в обычных дозах замет-

ного действия на элементы „центральной“ нервной системы не оказывают, и все их действие на пиявку объясняется очевидно действием на сегментарный нервный аппарат и мускулатуру. Кaudальный отрезок пиявки не реагирует на применение этих аминов к головному отрезку, так как по нервной цепочке не поступает никаких импульсов, обусловленных применением исследуемых аминов.

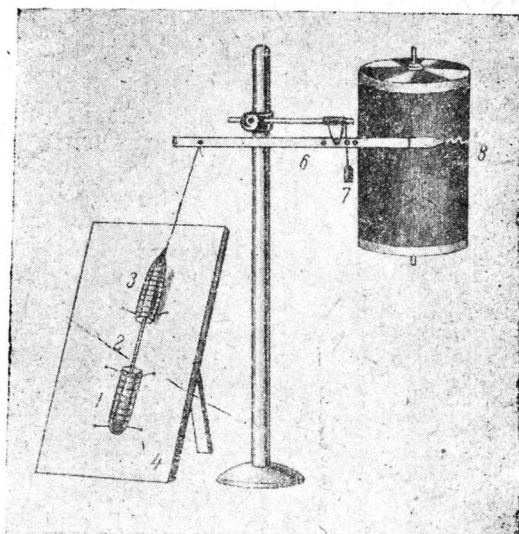


Рис. 4. Установка для опыта с изолированной нервной цепочкой.

1 — головной конец пиявки; 2 — изолированная нервная цепочка; 3 — кaudальный конец пиявки; 4 — дощечка; 5 — штатив; 6 — рычажок; 7 — грузик (0.5 г); 8 — барабан кимографа.

Другие взаимоотношения складываются при применении эфедрина, фенамина и первитина. Эти вещества как вещества, обладающие действием на элементы „центральной“ нервной системы, вызывают там импульсы, которые передаются по нервной цепочке и изменяют поведение кaudального отрезка.

Изменения хронаксии и реобазы нервной цепочки пиявки под влиянием симпатомиметических аминов

С целью уточнения действия исследуемых аминов непосредственно на нервную систему, было произведено определение хронаксии и реобазы нервной цепочки.

Брюшная нервная цепочка пиявки изолировалась по вышеописанной методике. Затем препараты фиксировались на дощечке, под нервную цепочку подкладывалась ватка, смоченная раствором Кларка, и подводились электроды. Определение хронаксии и реобазы производилось при помощи изготовленного инж. Десяткиным хронаксиметра, реконструированного и проверенного нами. Изменение хронаксии и реобазы производилось до применения исследуемых аминов и после нанесения их растворов на нервную цепочку.



Рис. 5. Пивки с изолированной нервной цепочкой. Стрелками отмечено начало воздействия аминов.
 1 — адреналин 1:5000; 2 — симпатол 1:5000; 3 — эфедрин 1:10 000; 4 — фенамин 1:20 000; 5 — первертин 1:20 000. Читать слева направо.

Вещества и их концентрация	Адреналин				Симпатол				Эфедрин				Фенамин				Первертин														
	1 : 20 000	1 : 10 000	1 : 5000	1 : 1000	норма	1 : 20 000	1 : 10 000	1 : 5000	1 : 1000	1 : 5000	норма	1 : 50 000	1 : 20 000	1 : 10 000	1 : 5000	1 : 1000	1 : 500	норма	1 : 500 000	1 : 200 000	1 : 100 000	1 : 50 000	1 : 30 000	1 : 20 000	1 : 10 000						
Реобаза (в V) Хронок- сия (в мF)	1.6	1.4	0.9	2.3	1.95	1.95	1.30	0.9	1.4	2.1	1.7	1.5	1.1	0.91	1.45	1.82	1.6	1.3	1.2	1.1	1.0	1.2	1.65	2.0	1.1	1.4	1.9	2.1	3.2	5.4	Не от- вечает на раз- драже- ние
	1.24	1.22	1.1	0.98	1.62	1.62	1.2	1.15	1.56	1.8	1.57	1.2	1.0	0.95	1.4	1.9	1.48	1.32	0.9	0.7	0.8	1.93	1.7	0.87	0.63	1.08	1.58	2.5	4.8		

Результаты этих наблюдений представлены в таблице.

Как видно из нее, все исследуемые амины в различной степени и в разных концентрациях активны по отношению к хронаксии и реобазе нервной цепочки.

Минимальными концентрациями, изменяющими хронаксию и реобазу, оказались: для адреналина 1:20 000, симпатол 1:10 000, эфедрина 1:20 000, фенамина 1:50 000 и первитина 1:500 000.

Оптимальными концентрациями, максимально изменяющими хронаксию и реобазу, явились: для адреналина, симпатол, эфедрина и фенамина 1:5000, для первитина 1:200 000. Более концентрированные растворы этих аминов сокращают хронаксию и реобазу в меньшей степени, чем оптимальные, а при повышении концентрации до определенного уровня приобретают обратное влияние — удлиняют хронаксию и увеличивают реобазу.

Такое обратное влияние наблюдается при концентрациях адреналина 1:1000 и больших, симпатол, эфедрина и фенамина 1:500, а первитина 1:20 000.

По степени изменения величины хронаксии на первом месте стоит первитин, на втором — фенамин, на третьем — эфедрин, на четвертом — симпатол и на последнем месте — адреналин.

Изменения реобазы идут параллельно изменениям хронаксии, подчиняясь в основном тем же закономерностям. Эти данные также с очевидностью показывают, что наиболее активными веществами по отношению к нервной системе пиявки являются первитин и фенамин, за ними идет эфедрин, симпатол и на последнем месте стоит адреналин.

ВЫВОДЫ

1. По силе действия на интактную медицинскую пиявку и ее препараты среди исследованных симпатомиметических аминов на первом месте стоит первитин, на втором — фенамин, затем эфедрин, симпатол и адреналин.

2. Амины в своем действии на медицинскую пиявку имеют очевидно несколько точек приложения, на которые они действуют различно.

3. На мускулатуру пиявки эти амины влияют тонотропно. Наиболее выраженным эффектом обладают адреналин и симпатол, которые не только резко повышают тонус мускулатуры, но и способны вызвать самопроизвольные сокращения ее.

4. На рефлекторный сегментарный аппарат адреналин и симпатол действуют возбуждающе; эфедрин, фенамин и первитин, после кратковременного возбуждения, неизменно угнетают его. Рефлекторный нервный аппарат пиявки с нарушенной целостностью нервной системы оказывается более чувствительным к низким концентрациям эфедрина, фенамина и первитина, чем пиявка с интактной нервной системой.

5. Эфедрин и особенно фенамин и первитин обладают выраженным возбуждающим действием на элементы „центральной“ нервной системы пиявки. Адреналин и симпатол заметного действия на них не оказывают.

6. Приведенные данные согласуются в основном с высказываниями Barger и Dale о зависимости между структурой и действием веществ.

ЛИТЕРАТУРА

- Догель В. А. Сравнительная анатомия беспозвоночных. 1940.
Заварзин А. А. Очерки по эволюционной гистологии нервной системы. 1941.

- Кузнецов А. И., Тр. Военно-мед. Акад. им. С. М. Кирова, 1946.
Barger G. and H. Dale, *J. Physiol.*, 47, 19, 1910.
Gunn J., Gurd and Sachs, *J. Physiol.*, 95, 485, 1939.
Fühner H., *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.*, 82, 44, 1918.
Hauschild F., *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.*, 791, 465, 1939.
Minz B., *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.*, 168, 293, 1932.
-

К ВОПРОСУ О ЗАЩИТНОЙ РОЛИ МЕТГЕМОГЛОБИНА

СООБЩЕНИЕ I. ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ МЕТГЕМОГЛОБИНА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЫШЬЯКА И НАРКОТИКОВ НА ИЗОЛИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ И КИШКУ

К. Н. Карпенко

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

Поступило 7 V 1946

Взгляд на метгемоглобин как на вещество, обладающее способностью вступать в химическую связь с некоторыми ядами, следует в настоящее время признать прочно установленным. Hoppe-Seyler (1877) и Araki (1890) нашли это для сероводорода, Kobert (1900) — для синильной кислоты и перекиси водорода, Ville и Derrien (1905) — для фтористого натрия, Smith и Homer (1925) и Keilin (1925) — для азида натрия, Савицкий (1944) — для фенола, янтарной и масляной кислот.

Исследованиями последнего времени лечебное действие метгемоглобина было обнаружено при отравлениях сероводородом (Карасик и Шелоханова, 1935), фтористым натрием (Виноградова и Рожков, 1935), азидом натрия (Розенберг, 1937). Смольников и Рожков и Ошеров (1945) использовали азотистокислый натрий вследствие его метгемоглобинообразующей способности как профилактическое средство при отравлении мышей и кошек мышьяковистым водородом.

Способность метгемоглобина обезвреживать различные яды дала основание смотреть на него как на вещество, играющее важную роль в дезинтоксикации организма, а изучение метгемоглобинообразования получает несравненно большее значение, чем имело до сих пор.

В наших опытах мы поставили перед собой задачу изучить защитные свойства метгемоглобина при воздействии на изолированное по Штраубу сердце лягушки и изолированную по Магнусу кишку теплокровного животного различными химическими веществами: хлороформом, уретаном, люминал-натрием, мышьяковой и мышьяковистой кислотами, какодилловым кислотам, а также синильной кислотой.

Метгемоглобин мы получали *in vitro* с помощью азотистокислого натрия. К 10 мл крови прибавлялось 0.5 мл 5%-го раствора NaNO_2 . Через 5—10 мин. весь гемоглобин нацело переходил в метгемоглобин. После центрифугирования удалялась плазма, а к эритроцитам, содержащим метгемоглобин, прибавлялся физиологический раствор и кровь снова центрифугировалась. Такое отмывание эритроцитов от NaNO_2 повторялось до 4—5 раз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Опыты с синильной кислотой

Наши исследования мы начали с синильной кислоты, поскольку в отношении ее защитная роль метгемоглобина окончательно установлена. Как показывает рис. 1, *А*, метгемоглобин немедленно и полностью восстанавливает работу сердца, остановившегося под влиянием синильной кислоты (1:1000).

Если вопрос о защитной роли метгемоглобина при воздействии на изолированное сердце лягушки цианидов представляется очевидным, то никаких данных о значении метгемоглобина в отношении изолированного отрезка кишки при этом отравлении в литературе встретить не удалось.

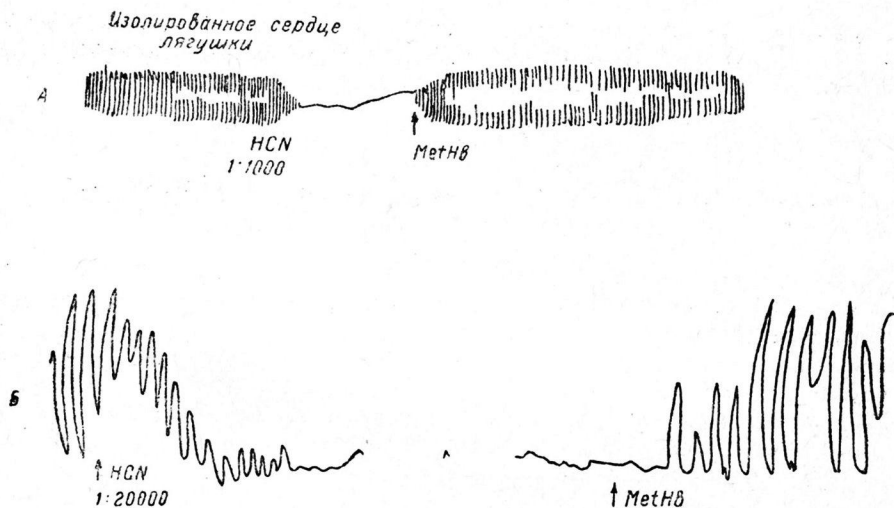


Рис. 1.

А — восстановление метгемоглобином работы изолированного сердца лягушки после воздействия синильной кислотой (1:1000); *Б* — восстановление метгемоглобином работы изолированного отрезка тонкой кишки кролика при воздействии синильной кислотой (1:20 000).

Рис. 1, *Б* показывает, что синильная кислота в концентрации 1:20 000 вызывает резкое падение работы кишки вплоть до полного прекращения сокращений, а также понижение тонуса. Однако под влиянием метгемоглобина работа кишки сразу же восстанавливается, перистальтические движения снова достигают тех же размахов, какие имели место до воздействия яда.

Таким образом, и в опытах на изолированном отрезке кишки кролика метгемоглобин сохраняет в отношении цианидов свое защитное действие.

Опыты с наркотиками

Согласно взглядам некоторых исследователей, наркотические вещества подавляют клеточный химизм и тормозят жизнедеятельность клетки.

Хотя точка приложения действия наркотиков на клетку иная, чем синильной кислоты, все же было интересно выяснить, не оказывает ли

метгемоглобин аналогичного защитного действия и при поражении других, не содержащих железа, клеточных систем.

Как видно из рис. 2, А и Б, применением метгемоглобина не удается восстановить прекратившейся под влиянием хлороформа работы изолированного сердца и кишки. В то же время промывание их рингер-локковским или тиродовским растворами немедленно восстанавливает их деятельность.

Аналогичные результаты получены и в опытах с уретаном и люминал-натрием.

Таким образом, в отличие от защитного действия в отношении цианидов, метгемоглобин оказался не эффективным в отношении основных наркотиков — хлороформа, уретана, люминал-натрия. Эти наблюдения должны, повидимому, указывать на невозможность образования соединений метгемоглобина с перечисленными веществами.

Опыты с соединениями мышьяка

Из известных в настоящее время теорий действия мышьяка наибольший интерес в наших исследованиях приобретают теории, выдвигающие на главное место его способность влиять на клеточный биохимизм, связанный с поражением ферментативно-каталитической системы клеточного тела.

Поиски средств, могущих служить терапевтическим целям при отравлении мышьяком, должны иметь важное практическое значение.

Мышьяковистая кислота. Были испытаны следующие концентрации мышьяковистой кислоты: 1:10 000, 1:5000, 1:1000. (Полного растворения мышьяковистой кислоты в воде мы достигали добавлением 0.1 н. раствора NaHCO_3). Для сохранения изотонии полученный таким образом раствор мышьяковисто-кислого натрия разбавлялся равным объемом в два раза более концентрированного рингер-локковского раствора.

Ни в одном опыте мы не получили положительного эффекта от применения метгемоглобина на отравленном мышьяковистой кислотой изолированном сердце лягушки (рис. 3). Угнетенная под влиянием мышьяковистой кислоты (в концентрации 1:1000) работа изолированного сердца лягушки при последующем введении метгемоглобина не восстанавливается. Промыванием сердца питательной жидкостью также не удается поднять его работу.

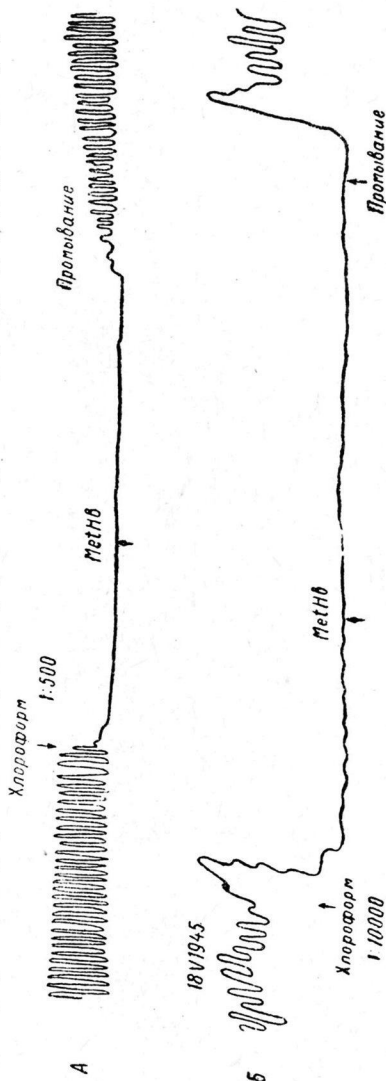


Рис. 2.

А — Отсутствие защитного действия метгемоглобина при воздействии на изолированное сердце лягушки хлороформом (1:500); Б — отсутствие защитного действия метгемоглобина при воздействии на изолированный отрезок кишки кролика хлороформом (1:10 000).

Мышьяковая кислота. Взятая нами в разведении 1:500 мышьяковая кислота вызвала угнетение работы изолированного сердца лягушки (рис. 4, А).

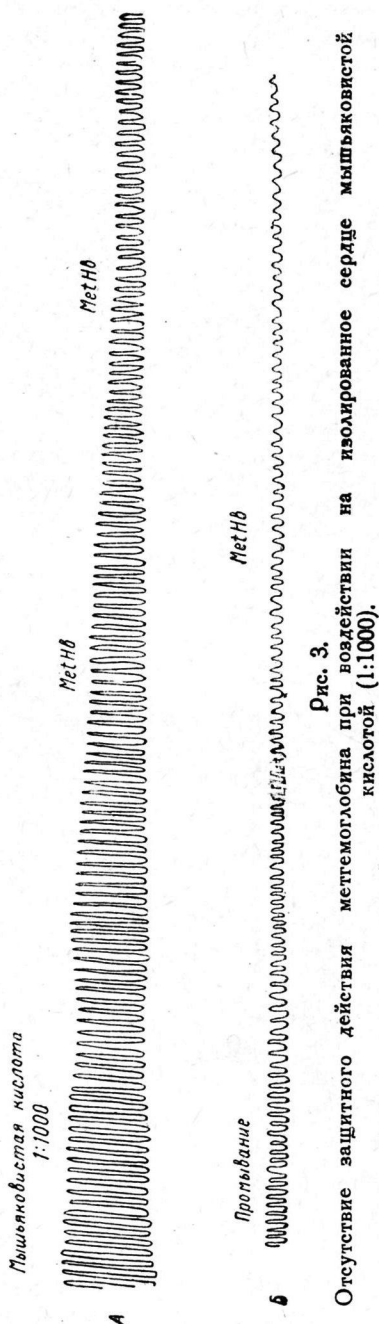


Рис. 3. Отсутствие защитного действия метгемоглобина при воздействии на изолированное сердце мышьяковой кислотой (1:1000).

Однако под влиянием метгемоглобина сердечная деятельность немедленно восстанавливалась.

Защитное действие метгемоглобина может быть связано с тем, что он образует с этим ядом химическое соединение и тем освобождает клетки от токсического влияния. Но в то же время не исключена

и другая возможность, а именно, что активность взвеси эритроцитов, содержащих метгемоглобин, определяется физической адсорбцией яда эритроцитами (их поверхностью).

В таком случае следовало бы ожидать положительного эффекта от эритроцитов, независимо от того, будет ли гемоглобин в них нахо-

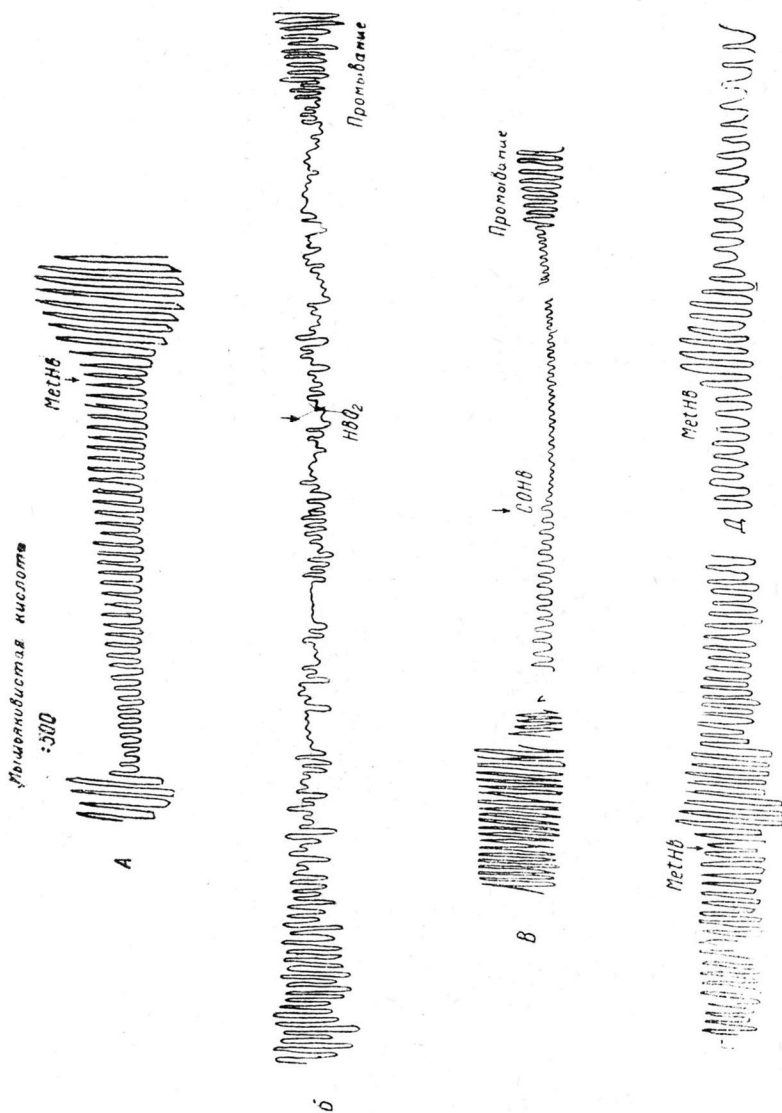


Рис. 4.
 А — восстановление метгемоглобином работы изолированного сердца лягушки при воз-
 действии мышьяковой кислотой (1:500) Б — тот же опыт с оксигемоглобином; В — тот же
 опыт с карбоксигемоглобином; Г — тот же опыт, что на отрезке А, через 1 час; А —
 тот же опыт, что на отрезке А, через 1 1/2 часа.

диться в форме метгемоглобина, оксигемоглобина или карбоксигемоглобина. Для решения этого вопроса мы стали на путь сравнительного изучения.

Рис. 4, Б и рис. 4, В показывают, что введением эритроцитов, содержащих окси- и карбоксигемоглобин, не удается восстановить угнетенной мышьяковой кислотой работы сердца. Более того, как видно из рис. 4, В, эритроциты, содержащие карбоксигемоглобин, способствуют еще большему угнетению функции сердца. И только последующее

промывание сердца рингер-локковским раствором возобновляет его работу.

Сравнительные исследования дают основание полагать, что защитное действие на сердце эритроцитов, содержащих метгемоглобин, в этом случае связано не с простой адсорбцией яда взвесью эритроцитов, а есть, по видимому, также результат химического взаимодействия метгемоглобина с мышьяковой кислотой.

Опыты с мышьяковой кислотой показывают, что механизмы действия самого яда и защитного действия метгемоглобина заметно отличаются от таковых при синильной кислоте.

Сердце, однажды отравленное мышьяковой кислотой, сразу же восстанавливает под влиянием метгемоглобина свою деятельность, но это восстановление носит преходящий характер. Спустя 30—40 мин. имеет место новое постепенное ослабление его работы, приводящее через 1—1½ часа к полной остановке сердца.

Введенные на фоне вторичного постепенного ослабления работы сердца эритроциты, содержащие метгемоглобин, улучшают его деятельность (рис. 4, Г и Д). Обращает, однако, на себя внимание то обстоятельство, что защитный эффект от них представляется крайне непродолжительным — всего 10—20 сек.

Для объяснения его возможно допустить следующее: очевидно, метгемоглобин извлекает из тканей некоторое количество яда, частично освобождая клетки и улучшая работу сердца. Все же дальнейшее действие уже фиксировавшегося на клетках мышьяка продолжается и приводит к развитию необратимых, деструктивных изменений в клеточном теле, прогрессивное развитие которых, видимо, не прекращается при извлечении метгемоглобином какой-то его части.

Какодиловокислый натрий. В разведении 1:200 какодиловокислый натрий вызывает остановку работы сердца. Введенные вслед за этим эритроциты, содержащие метгемоглобин быстро восстанавливают его работу (рис. 5, А).

Чтобы решить, обусловлено ли здесь защитное действие на отравленное какодиловокислым натрием изолированное сердце лягушки влиянием метгемоглобина, мы снова применили сравнительный метод исследования. Оказывается, что эритроциты, содержащие окси- и карбоксигемоглобин, дают такой же эффект, как и эритроциты, содержащие метгемоглобин (рис. 5, Б и В).

Следовательно, в отношении какодиловокислого натрия защитное действие метгемоглобина связано, по всей вероятности, только с физической адсорбцией яда эритроцитами.

Подводя итоги нашим данным, представляется возможным установить различное отношение метгемоглобина к исследованным ядовитым веществам. Опыты показали полное отсутствие эффекта от применения метгемоглобина при воздействии на изолированное сердце и кишку основных представителей наркотических веществ — хлороформа, уретана и люминал-натрия. Метгемоглобин не снимает токсического влияния на сердце мышьяковистой кислоты.

Во всех остальных опытах обнаружено его защитное действие на угнетенную различными ядами работу сердца. Однако благоприятный эффект от метгемоглобина имеет двойкий механизм. Восстановление под влиянием эритроцитов, содержащих метгемоглобин, работы отравленного какодиловокислым натрием сердца лягушки должно объясняться адсорбцией. Что же касается защитного действия метгемоглобина на отравлен-

ное мышьяковой кислоты изолированное сердце, то следует допустить возможность химического взаимодействия метгемоглобина с ядом.

ВЫВОДЫ

Защитная роль метгемоглобина выявлена на изолированном сердце лягушки и кишке кролика при воздействии на них синильной кислотой и мышьяковой кислотой.

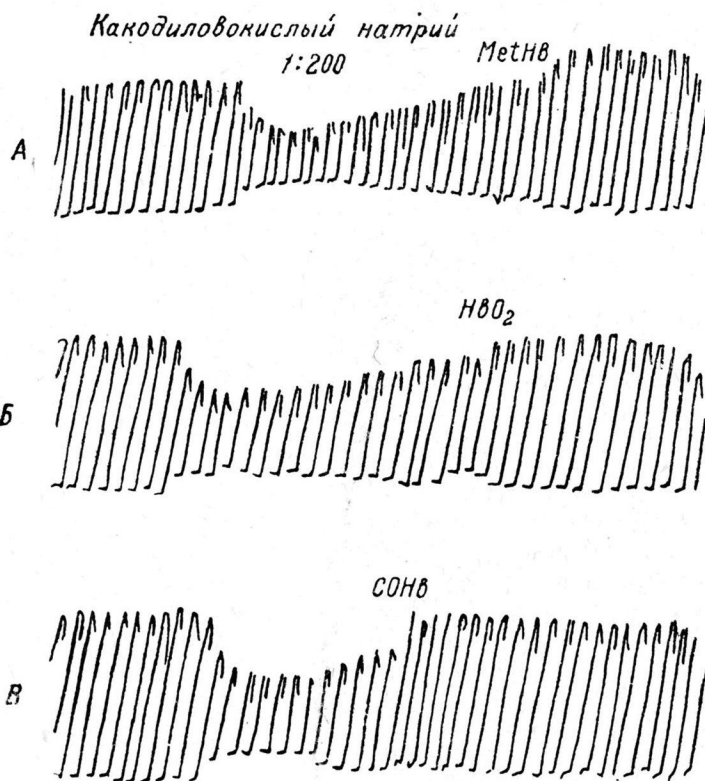


Рис. 5.

А — восстановление метгемоглобином работы изолированного сердца лягушки при воздействии какодиловокислым натрием; Б — тот же опыт с оксигемоглобином; В — тот же опыт с карбоксигемоглобином.

Благоприятное действие метгемоглобина на сердце, отравленное какодиловокислым натрием, связано с адсорбцией яда на поверхности эритроцитов, содержащих метгемоглобин, и не является специфическим.

Метгемоглобин не снимает токсического действия на сердце и кишку основных представителей наркотических веществ: хлороформа, уретана, люминал-натрия, а также мышьяковистой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

- Виноградова О. Г. и В. М. Рожков, Физиолог. журн. СССР, 19, № 2, 585, 1935.
 Карасик В. М., Физиолог. журн. СССР, 19, № 2, 1935; Сов. врач. журн., № 14, 1937.
 Карасик В. М. и В. Е. Шелоханова, Физиолог. журн. СССР, 18, 493, 1935.

- Рожков В. М. и С. А. Ошеров, *Фармаколог. и токсиколог.*, 8, № 5, 55, 1945.
Розенберг В. Н. *Физиолог. журн. СССР*, 22, № 6, 1937.
Смольников Л. В. (цит. по: Рожков и Ошеров, 1945).
Araki T., *Zschr. f. Physiol. Chem.*, 14, 405, 1890.
Hoppe-Seyler, *Zschr. f. Physiol. Chem.*, 1, 1343, 1877.
Keilin D., *Proc. Roy. Soc., London*, 98, 312, 1925/26.
Kobert R. *Pflüg. Arch.*, 82, 602, 1900.
Smith a. Homer, *Amer. J. Physiol.*, 72, 347, 1925.
Ville et Derrien, *C. R. Acad. Sc.*, 140, 1549, 1905.
-

НОВЫЙ МЕТОД ГРАФИЧЕСКОЙ РЕГИСТРАЦИИ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ В ХРОНИЧЕСКИХ ОПЫТАХ (СФИГМОТЕНЗИОГРАФИЯ)

Б. А. Вартапетов

Физиологический отдел Украинского института экспериментальной эндокринологии, Харьков

Поступило 5 XI 1947

Учитывая особенную ценность графической регистрации как фактора, обеспечивающего объективность в изучении физиологических и патологических реакций сердечно-сосудистой системы, мы поставили перед собой задачу разработать метод одновременной графической регистрации пульсации сонной артерии и величины кровяного давления в хронических опытах на собаках.

В наших исследованиях по экспериментальной гипертонии мы воспользовались методом Van Leersum, который давал возможность измерять кровяное давление бескровным способом. Для этого у наших собак в кожный лоскут была выведена сонная артерия. Кровяное давление определялось с помощью тонометра. На кожный лоскут („муфту“) со вшитой сонной артерией накладывалась специально для этих опытов изготовленная резиновая манжетка. В последнюю нагнетался воздух, манжетка растягивалась и постепенно сдавливала кожную муфту с сосудом. В дальнейшем определение кровяного давления проводилось, как обычно. Для большей точности кровяное давление определялось 8—10 раз.

Указанные опыты с измерением кровяного давления проводились без графической регистрации, вследствие отсутствия соответствующего прибора. В настоящее время такой прибор сконструирован.

Прибор нашей конструкции, изготовленный в мастерских Украинского института экспериментальной эндокринологии, создан по принципу тензиографа. Этот прибор, названный нами „сфигмотензиограф“, позволяет графически регистрировать пульсацию и кровяное давление сонной артерии, вшитой в кожный лоскут на шее собаки.

Сфигмотензиограф (рис. 1) состоит из двух частей, смонтированных на одной металлической основе.

Одна часть представляет собою резиновый палец (1), вправленный в металлический цилиндр (2) с отверстием (3) для выпячивания резины при нагнетании в резиновый палец воздуха. При помощи этой части, соединенной с ртутным манометром (4) и баллоном Ричардсона (5), достигается возможность постепенного сдавливания сонной артерии (6) с регистрацией величины давления на записочной ленте кимографа (7).

Второй частью сфигмотензиографа является рычажок (8), соединенный с пневматической капсулой (9). Благодаря этому рычажку воспринимаются пульсации сонной артерии и при помощи пневмографа (10) фиксируются на той же ленте кимографа.

Указанные части (резиновый палец в металлическом цилиндре и рычажок с пневматической капсулой) смонтированы на одной металлической основе (11), фиксирующейся ошейником (12). Ошейник поддевается под кожный лоскут (13) со вшитой в него сонной артерией таким образом, чтобы резиновый палец и ручка рычажка прилегли к кожному лоскуту. На сфигмотензиограмме можно учитывать частоту сердечной деятельности, сверяя количество пульсаций с отметками хронометра (14).

Методика измерения кровяного давления сфигмотензиографом заключается в следующем: перед измерением следует проверить, хорошо ли закреплен сфигмотензиограф на шее собаки. Писчик ртутного манометра устанавливается над записью пульсации, причем концы писчиков, записывающих давление, пульсацию и время, прижимаются к ленте кимографа строго по одной вертикали. Следовательно, на ленте кимографа фиксируются три записи: нижняя отмечает время, средняя — пульсацию и верхняя —

кровенное давление (рис 2). Для измерения кровяного давления при помощи баллона Ричардсона производится одновременное медленное нагнетание воздуха в резиновый

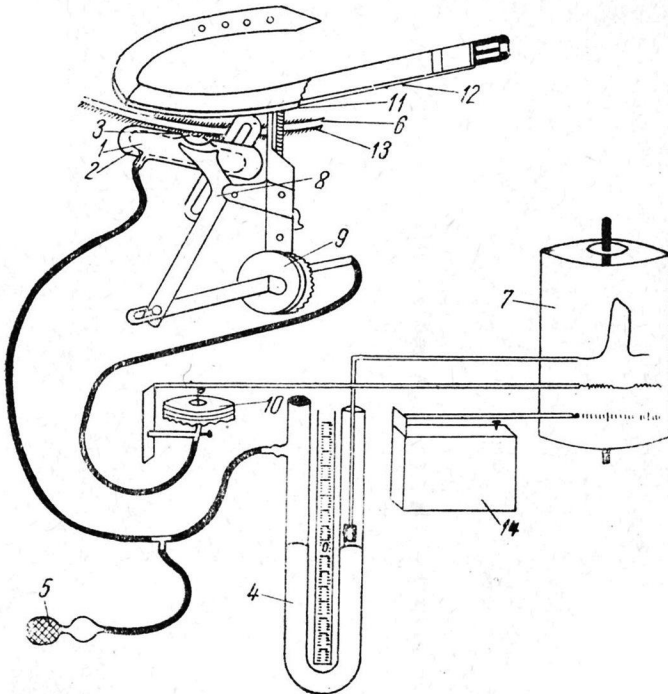


Рис. 1. Схема сфигмотензиографа.
Объяснения в тексте.

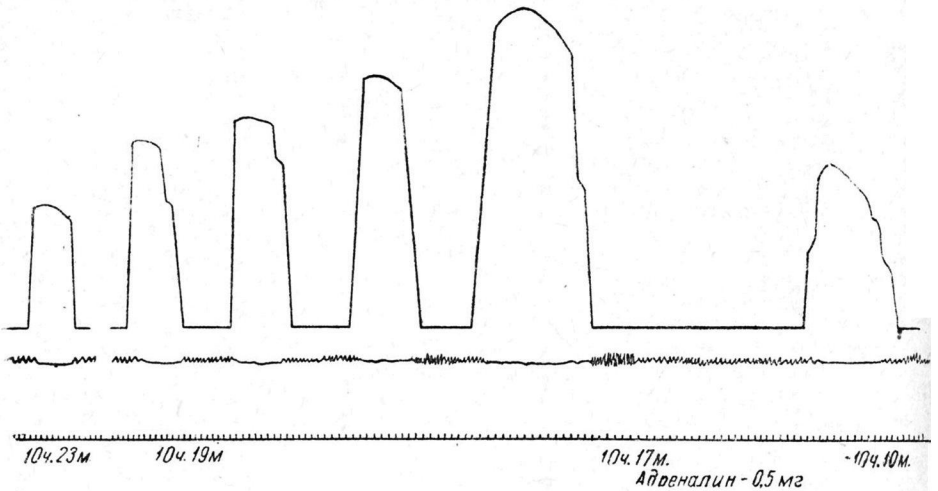


Рис. 2. Отрезок сфигмотензиограммы.
Изменения давления (верхняя кривая) и пульсации сонной артерии при введении 0,5 мл адреналина. Читать справа налево.

палец и ртутный манометр. По мере нагнетания воздуха давление в системе повышается, благодаря чему часть резинового пальца, выпячиваясь из отверстия металлического цилиндра, сдавливает сонную артерию. При полном сдавливании сонной артерия пуль-

сагия прекращается. Это происходит в тот момент, когда давление в резиновом пальце равняется систолическому давлению.

В дальнейшем вентиль баллона Ричардсона постепенно открывается, вследствие чего давление в резиновом пальце и ртутном манометре начинает снижаться. Появляются и графически регистрируются первые пульсовые волны. Писчик, фиксирующий кровяное давление, снижается до нуля.

Определение величин кровяного давления на сфигмотензиограмме, а следовательно и в сонной артерии, производится следующим образом. На сфигмотензиограмме проводится вертикальная линия от места прекращения пульсации до точки пересечения вертикали с кривой кровяного давления. По ходу этой линии при помощи линейки с миллиметровыми делениями отсчитывается высота поднятия писчика, регистрирующего кровяное давление. Измерения производятся от абсциссы до точки пересечения. Полученная величина удваивается.

Дальнейшая наша, почти разрешенная, задача заключается в том, чтобы добиться графической регистрации не только пульсации сонной артерии и ее кровяного давления, но также и средней величины кровяного давления, представляющей большой практический интерес.

Мы полагаем, что метод сфигмотензиографии, позволяющий документировать данные кровяного давления в хронических опытах, делает их вполне объективными. Пользуясь этим методом представляется возможным стандартизовать некоторые препараты (адреналин и др.), активность которых до сих пор определяется на кровяном давлении в острых опытах. Этот метод позволяет: а) проводить стандартизацию на животном, не подвергавшемся действию наркоза и вивисекции; б) графически регистрировать активное действие препарата на кровяное давление (объективная документация); в) проводить различные одномоментные и длительные исследования на одном и том же животном; г) экономно расходовать подопытных животных.

Таким образом, сфигмотензиография, как метод регистрации кровяного давления и пульса, имеет значительный теоретический и практический интерес.

Отделение биологических наук АН СССР объявляет конкурс на соискание премии им. академика И. П. Павлова за лучшую работу в области физиологии. Размер премии 20 000 рублей. На конкурс представляются работы, законченные в 1948 г., на русском языке в 3 экземплярах, отпечатанные типографским способом или на пишущей машинке, с надписью: „На соискание премии им. академика И. П. Павлова“. Работы могут представляться самими авторами, научными учреждениями и общественными организациями.

Срок представления работ — 1 июля 1948 г.

Работы направляются по адресу: Ленинград, Тучкова наб., д. 2а, Физиологический институт им. И. П. Павлова АН СССР.

На складах и в магазинах «Академкнига» имеются в продаже отдельные номера журналов прошлых лет

1. Известия АН, серия биологическая

	Цена номера
1943 г., №№ 2, 3, 6	9 р.
1945 г., №№ 2, 3, 4, 6	9 р.
1946 г., №№ 2—3, 4, 5, 6,	12 р.
1947 г., №№ 2, 3, 4, 5	12 р.

2. Журнал общей биологии

1943 г., т. 4, №№ 9, 10	9 р.
1945 г., т. 6, №№ 4, 6	9 р.
1946 г., т. 7, №№ 4, 5, 6	7 р. 50 к.
1947 г., т. 8, №№ 1, 3, 4, 5	7 р. 50 к.

3. Успехи современной биологии

1945 г., т. 19—20, №№ 3, 5	8 р.
1946 г., т. 21—22, №№ 2, 3, 4, 5, 6	10 р.
1947 г., т. 23—24, №№ 1, 4, 5, 6	10 р.

4. Ботанический журнал

1941 г., т. 26, №№ 2—3	6 р.
1944 г., т. 29, № 5	6 р.
1945 г., т. 30, №№ 1, 2, 3, 4, 5, 6	4 р. 50 к.
1946 г., т. 31, № 6	4 р. 50 к.
1947 г., т. 32, №№ 1, 2, 4, 5	4 р. 50 к.

5. Советская ботаника

1936 г., №№ 4, 5, 7	3 р. 50 к.
1937 г., №№ 1, 4	3 р. 50 к.
1941 г., №№ 4, 5—6	8 р.
1945 г., №№ 5, 6 т. 13	6 р.
1946 г., т. 14, №№ 4, 5, 6	6 р.
1947 г., т. 15, №№ 1, 2, 3, 4	6 р.

6. Зоологический журнал

1943 г., т. 22, № 5	8 р.
1944 г., т. 23, № 6	8 р.
1945 г., т. 24, № 6	8 р.
1946 г., т. 25, №№ 4, 5, 6	9 р.
1947 г., т. 26, №№ 3, 4, 5, 6	9 р.

7. Микробиология

1945 г., т. 14, №№ 4, 5, 6	8 р.
1946 г., т. 15, №№ 3, 4, 5, 6	9 р.
1947 г., т. 16, №№ 4, 5, 6	9 р.

8. Физиологический журнал

1945 г., т. 31, №№ 1—2, 4—5, 6	8 р.
1946 г., т. 32, №№ 2, 3, 4, 5, 6	12 р.
1947 г., т. 33, №№ 1, 2, 3, 4, 5, 6	12 р.

Иногородние заказы выполняются наложенным платежом Конторой «Академкнига»: Москва (Б. Черкасский пер. 2).

Журналы можно приобретать в магазинах «Академкнига»: Москва, ул. Горького, в. Ленинград, Литейный пр., 53а; Киев, Владимирская ул., 53; Ташкент, ул. Карла Маркса, 29; Свердловск, ул. Малышева, 58.

Подписано к печати 8/V 1948 г. Печ. л. $7\frac{1}{4}+2$ вклейки. Уч.-изд. л. $12\frac{1}{2}$. М-09135.
Тираж 2600. Зак. 1163.

1-я Типография Издательства Академии Наук. Ленинград, В. О., 9 лив., 12

СОДЕРЖАНИЕ

Б. В. Павлов и Н. А. Шустин. О взаимоотношении между различными компонентами пищевого условного рефлекса. Сообщение I. Сердечный компонент пищевых условных рефлексов у собак	305
В. Д. Дмитриев. Выработка условных рефлексов на изменение моторной хронаксии под влиянием раздражения обонятельного рецептора	315
А. А. Фадеева. Влияние стрихнина на условнорефлекторную деятельность животных	325
Л. Г. Воронин. К вопросу о развитии безусловных и условных рефлексов у новорожденных детенышей макаков-резусов (<i>Macacus rhesus</i>)	333
Б. Х. Гуревич. Об условиях возникновения и удержания доминантной дыхательной ритмики в электрокортикограмме нормального кролика	339
А. В. Риккль. Образование биологически активных веществ в центральной нервной системе лягушки	349
Г. А. Левьтина и А. Н. Магницкий. Влияние сеченовского торможения на собственный ритм спинного мозга	355
М. Ф. Беловинцева. О влиянии симпатических нервных волокон на поперечнополосатые мышцы после эпинефректомии	361
Д. Н. Душко и Р. О. Файтельберг. Всасывание глюкозы в желудке при выключении отдельных участков вегетативной нервной системы	367
П. И. Никитин. Влияние тиомочевины на основной обмен кроликов	375
Г. Е. Владимиров, И. М. Дедюлин, Л. И. Острогорская и И. И. Федоров. Об изменениях в обмене жиров у людей, находящихся на высотах	381
Е. Б. Бабский и П. Ф. Минаев. Влияние тиамин и его фосфорилированных производных на чувствительность мышцы к ацетилхолину	389
М. А. Гребенкина. Действие ацетилхолина и ганглионарных ядов на спинной мозг лягушки	393
К. М. Коваленков. К вопросу о фармакологическом действии некоторых симпатомиметических аминов в зависимости от их химической структуры. Сообщение I. Действие на нервную систему кольчатых червей	397
К. Н. Карпенко. К вопросу о защитной роли метгемоглобина. Сообщение I. Защитная роль метгемоглобина при воздействии некоторых соединений мышьяка и наркотиков на изолированное сердце и кишку	407
Б. А. Вартапетов. Новый метод графической регистрации кровяного давления в хронических опытах (сфигмогензиография)	415

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 на опубликование статьи учреждения, где выполнялась работа.

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 большого 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., 4, 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