

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

И М Е Н И И . М . С Е Ч Е Н О В А



Том XLIX, № 5

М А Й



ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР

МОСКВА

1963

ЛЕНИНГРАД

ВСЕСОЮЗНОЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО им. И. П. ПАВЛОВА
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР им. И. М. СЕЧЕНОВА

Основан И. П. ПАВЛОВЫМ в 1917 г.

Главный редактор Д. А. Бирюков

Зам. главного Редактора Н. В. Зимкин, Д. Г. Квасов

Члены редакционной коллегии:

*П. Б. Анохин, И. А. Булыгин, И. И. Голодов, Е. К. Жуков,
Е. М. Кресс, С. П. Нарикашвили, Ф. Н. Серков, А. В. Соловьев,
М. Г. Удельнов, В. Н. Черниговский, Н. Н. Яковлев*

Секретари: Ф. П. Ведяев, В. Д. Глебовский

Члены Редакционного совета:

Асратян Э. А. (Москва),
Барышников И. А. (Ленинград),
Бериташвили И. С. (Тбилиси),
Васильев Л. Л. (Ленинград),
Воронцов Д. С. (Киев),
Гершуни Г. В. (Ленинград),
Данилов Н. В. (Ростов н/Д),
Караев А. И. (Баку),
Коган А. Б. (Ростов н/Д),
Костюк П. Г. (Киев),
Каэр-Кингисепи Э. Г. (Тарту),

Лебединский А. В. (Москва),
Ливанов М. Н. (Москва),
Маршак М. Е. (Москва),
Никитин В. Н. (Харьков),
Парин В. В. (Москва),
Петровский В. В. (Уфа),
Полосухин А. П. (Алма-Ата),
Сергиевский М. В. (Куйбышев),
Смирнов Г. Д. (Москва),
Сорохтин Г. Н. (Петрозаводск),
Сперанская Е. Н. (Ленинград),



АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ
ГИНЕИЦНСКИЙ
1895—1962

АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ ГИНЕЦИНСКИЙ

20 октября 1962 г. скончался чл.-корр. АМН СССР, доктор медицинских наук профессор А. Г. Гинецинский.

Его научная жизнь началась еще со студенческой скамьи, с 1922 г. С тех пор, и в течение всей своей жизни, он был неизменным сотрудником Л. А. Орбели, одним из наиболее выдающихся, ярких представителей его школы.

Научные интересы А. Г. Гинецинского были исключительно широки; за свою полную напряженным трудом жизнь он успел внести крупный вклад во многие, казалось бы мало соприкасающиеся области физиологии. Его первые, еще студенческие работы, связанные с открытием «феномена Орбели—Гинецинского», получили широкую известность и мировое признание. Эти работы привлекли внимание Александра Григорьевича к проблеме передачи возбуждения в нервно-мышечном синапсе скелетной мышцы и положили начало новому циклу исследований его и его сотрудников. Изучая этот вопрос в деталях, с характерным для него экспериментальным мастерством, он установил ряд фундаментальных фактов, характеризующих пространственное расположение холинергической субстанции в мышцах различного типа, преобразование ее в ходе онтогенетического формирования функции мышцы, изменения после денервации и пр. Эти факты и их широкое истолкование имели огромное значение для развития основных представлений об эволюции нервно-мышечного прибора. В последние годы эти исследования были повторены и подтверждены рядом зарубежных ученых, что привело к широкому признанию представлений А. Г. Гинецинского в мировой науке.

Исследования этого цикла послужили теоретической базой для работ А. Г. Гинецинского по военным травмам двигательного аппарата, выполненных во время Великой Отечественной войны. А. Г. Гинецинский дал блестящий анализ травматических контрактур, выдвинул физиологическое объяснение их патогенеза, предложил рациональную основу их классификации и прогнозирования. Важность этих работ не ограничивается их практическим значением; они дали также и существенный материал для познания закономерностей эволюции нервно-мышечной функции, раскрывающихся в патологическом процессе.

Работы А. Г. Гинецинского и его сотрудников, посвященные дыхательной функции крови, относятся к периоду его деятельности в Ленинградском педиатрическом медицинском институте, когда проблемы эмбриофизиологии привлекли его особый интерес. В этих работах Александр Григорьевич получил ряд новых фактов и дал глубокий анализ механизмов, обеспечивающих внутриутробное дыхание плода в условиях нарастающего несоответствия между его потребностями в кислороде и возможностями их удовлетворения. С этими вопросами преемственно связан цикл исследований по проблеме акклиматизации к гипоксии, проведенных в широком онто- и филогенетическом плане. В этих работах были установлены факты, показывающие значение адаптации тканевых ферментных дыхательных систем к пониженному парциальному давлению кислорода, и обнаружено, что в результате адаптации к гипоксии повышается устойчивость не только к последней, но и к другим, неспецифическим повреждающим факторам.

В последний период своей научной деятельности Александр Григорьевич переходит к проблемам эволюции водно-солевого обмена и почечной функции. За 14 лет ему удалось внести и в эту область существенный и разносторонний вклад, именно в те разделы, которые и в отечественной, и в мировой науке были наименее разработаны. Он показал значение нервов почки для ее онтогенетического развития, представил наиболее убедительные доказательства влияния нервов на процессы канальцевой реабсорбции и установил, что в условиях полной денервации почка полноценно выполняет свою функцию за счет гормональных регуляций. Изучены основные механизмы регуляции водно-солевого гомеостаза в широком онто- и филогенетическом плане.

Наиболее выдающимся итогом этого цикла работ явилось открытие механизма действия антидиуретического гормона. В результате А. Г. Гинецинский смог выступить с новой теорией, заставившей полностью пересмотреть существующие представления о факультативной реабсорбции воды. Наиболее существенные доказательства этой теории даны в его последней работе, посмертно публикуемой в этом номере журнала. Весь материал исследований этого цикла позволил А. Г. Гинецинскому создать общую концепцию эволюции водно-солевого обмена, он обобщен им в монографии «Физиологические механизмы водно-солевого равновесия», законченной незадолго до его кончины.

В какой бы области физиологии не разворачивались работы А. Г. Гинецинского, для них, наряду с глубиной их теоретического содержания и последовательностью эволюционного подхода к физиологическим явлениям, характерна направленность на связь с нуждами практики. Он был достойным приемником своего учителя Л. А. Орбели.

А. Г. Гинецинский хорошо известен как педагог и воспитатель научной смены. Созданные им кафедры физиологии в Ленинградском педиатрическом институте и в Новосибирском медицинском институте с полным основанием считались образцовыми. Напряженная научная жизнь, которая всегда была характерна для руководимых им кафедр, несомненно являлась и одним из важных условий их педагогического успеха.

А. Г. Гинецинский был и талантливым организатором науки. В течение многих лет он был помощником Л. А. Орбели в качестве его заместителя по научной части, а после смерти Л. А. Орбели он возглавил руководство Институтом эволюционной физиологии до 1960 г., т. е. в наиболее ответственный период организации нового Института.

В течение ряда лет А. Г. Гинецинский избирался членом правления Всесоюзного и Ленинградского общества физиологов, в работе которых он принимал весьма активное участие.

А. Г. Гинецинский навсегда останется в памяти тех, кто знал его и работал с ним, как человек непоколебимой честности, высоко принципиальный, верный своим научным убеждениям. И в этом отношении он был достоин своего учителя. А. Г. Гинецинский надолго останется примером истинного ученого и гражданина своей Родины.

Группа товарищей.

IN MEMORY OF ALEXANDER GRIGORIEVITCH GINETZINSKI

ВЛИЯНИЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ И ЕЕ ИНГИБИТОРОВ
НА ФУНКЦИЮ ПОЧКИ

[А. Г. Гинецинский] и В. Ф. Васильева

Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

В 1958 г. на основании ряда экспериментальных работ (Гинецинский, Бройтман и Иванова, 1954; Гинецинский, Иванова, 1958; Гинецинский, Закс, Титова, 1958; Иванова, 1958) нами была сформулирована гипотеза о гиалуронидазном механизме действия антидиуретического гормона вазопрессина (Гинецинский, 1958). Согласно этой гипотезе, клетки эпителия дистальных канальцев под влиянием вазопрессина выделяют фермент гиалуронидазу. Демонстрируя гиалуроновую кислоту, входящую в состав межклеточного цемента стенки нефрона, этот энзим делает ее проницаемой для воды, которая и реабсорбируется, подчиняясь осмотическому градиенту.

Эта гипотеза, получившая широкий отклик в почечной физиологии, на протяжении последних лет была подвергнута экспериментальной проверке как отечественными, так и зарубежными исследователями (Закс, Титова, 1959; Гинецинский, Крестинская, Наточин, Закс, Титова, 1960; Dicker, Egginton, 1960; Гинецинский, 1961; Гинецинский, Васильева, Наточин, 1961; Крестинская, 1961; Гинецинский, Крестинская, 1962; Cobbin, Dicker, 1962; Orlikowska, 1962). Однако гистохимические исследования, клинические наблюдения, а также различные физиологические исследования, обнаруживающие гиалуронидазу в моче при действии вазопрессина, являются лишь косвенной аргументацией данной гипотезы. Наиболее прямым доказательством могут быть опыты, в которых оказалось бы, что ингибиторы фермента являются антагонистами антидиуретического гормона, а гиалуронидаза действует на почку, как АДГ.

Исследования такого рода были осуществлены на крысах. Действительно оказалось, что при внутрибрюшном введении таких ингибиторов гиалуронидазы, как гепарин и аскорбиновая кислота, происходит значительное увеличение диуреза при неизменном уровне фильтрации исключительно за счет уменьшения реабсорбции воды (Гинецинский, Васильева, 1961). В противоположность этому, внутривенная инъекция больших количеств гиалуронидазы вызывает длительную олигурию. При этом осмолярная концентрация мочи возрастает (Thorn, Knudsen, Koefoed, 1961). Однако эти опыты не свободны от возражений, поскольку они не решают основного вопроса о том, центральное или периферическое происхождение имеют гиалуронидазная олигурия и антигиалуронидазная полиурия. Возможно, что эти вещества действуют не прямо на почку, а имеют центральную точку приложения и их эффект связан с гормональным или рефлекторным влиянием. Исключить эти возражения и решить вопрос о ренальном или экстраренальном влиянии гиалуронидазы и ее ингибиторов могут опыты, в которых удалось бы получить односторонний эффект при введении их в почечный кровоток.

МЕТОДИКА

Для опытов подбирались крупные собаки весом 17—25 кг. Через 3—4 недели после раздельного выведения мочеточников по способу Орбели и наложения желудочной фистулы производилась операция вживления постоянного катетера в а. renalis sinistra по методу Барджера (Rudolf, Rokaw, Barger, 1956). Эластичная полиэтиленовая

трубочка наружным диаметром 1 мм вводилась в почечную артерию при помощи специального проводника через разрез стенки аорты. Трубочка фиксировалась кисетными швами в месте разреза и еще несколькими швами на адвентиции аорты и на брюшной стенке. Свободный конец трубочки, закрытый мандреном, выводился на поверхность тела и укладывался в специальную канюлю, предохраняющую катетер от повреждения собакой.

Во время операции и затем ежедневно на протяжении всего экспериментального периода катетер заполнялся раствором гепарина для предупреждения закупорки сгустком. Эту операцию собаки переносят хорошо, и функция почки не нарушается, если выключение кровоснабжения почки вследствие пережатия аорты во время операции длилось недолго. Катетер остается в *a. renalis* и функционирует при достаточно хорошем наблюдении за животным на протяжении нескольких месяцев. Одновременно с вживлением катетера левая почка подвергалась денервации путем перерезки видимых нервных волокон, вступающих в *hylus*. Эта операция производилась с целью снятия рефлексов с почки при введении в нее изучаемых веществ.

Все опыты производились на таких хронически оперированных, неанестезированных животных. Введение антигиалуронидаз осуществлялось на фоне диуреза, не превышающего 0.5 мл в 1 мин. на 1 м² поверхности тела, гиалуронидаза, наоборот, вводилась на фоне водного диуреза.

Размеры фильтрации определялись инулиновым методом, гиалуронидазная активность мочи — турбидиметрически по методу Kass a. Seastone (Tolsdorf, 1954).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В качестве ингибиторов гиалуронидазы нами применялись такие вещества, обладающие антигиалуронидазными свойствами *in vivo* и *in vitro*, как аскорбиновая кислота и гепарин, а также антигистаминные препараты, которые, как показал Шмагел (Smahel, 1960), блокируют эффект гиалуронидазы при внутрикожном введении ее морским свинкам.

Аскорбиновая кислота вводилась в виде 0.25—0.5 М раствора натриевой соли с $pH=6.8-6.6$ со скоростью 0.4—0.8 мл в 1 мин. в течение 20—30 мин., а гепарин в количестве 20 000—30 000 единиц на собаку в течение 10—20 мин.

Антигистаминные препараты — мефенгидрамин (альфадрил «Спофа») и мефлофенгидрамин инъектировались в количестве 150 мг, а пипольфен (фенерган) — 15—30 мг на собаку в течение 3—6 мин.

На рис. 1 приведены результаты опытов с введением различных ингибиторов гиалуронидазы в *a. renalis sinistra*. Как можно видеть на рис. 1, эти различные по химической структуре вещества вызывают четкий диуретический эффект, увеличивая мочеотделение на стороне введения в 3—5 раз по сравнению с исходным уровнем. Важно отметить, что диурез контрольной почки при этом остается неизменным или же увеличивается лишь незначительно.

Мефенгидрамин действовал аналогично пипольфену, а мефлофенгидрамин оказывал лишь незначительное диуретическое действие, что, возможно, связано с его меньшей антигиалуронидазной активностью. Во всяком случае такое же различие в тормозящем влиянии этих антигистаминов на антидиуретический гормон было обнаружено Наточиным при изучении транспорта воды через стенку изолированного мочевого пузыря лягушки (1963).

Таким образом, различные по своей химической природе вещества, как аскорбиновая кислота, гепарин и некоторые антигистаминные препараты, оказывают одинаковое влияние на мочеотделение. Общим у них является только способность подавлять действие гиалуронидазы. Это общее свойство и определяет их одинаковый физиологический эффект, как это предусматривает гиалуронидазная гипотеза. Единственным различием в действии этих препаратов является то, что эффект пипольфена и аскорбиновой кислоты проявляется сразу после начала поступления их в почечный кровоток и быстро прекращается после окончания инфузии. Эффект же гепарина более отставлен и более длителен. Различие в развитии диуретического эффекта этих ингибиторов можно объяснить их способностью проникать к месту воздействия. Низкомолекулярные вещества,

как аскорбиновая кислота и пипольфен, быстро достигают места своего физиологического действия при введении их в почечный кровоток и производят четкий, но кратковременный односторонний эффект. Гепарин же как высокомолекулярное соединение требует для своего проникновения более длительной циркуляции в крови. Благодаря этому эффект возникает с некоторым запозданием и распространяется на интактную почку, хотя и в гораздо меньшей степени.

Механизм диуретического действия ингибиторов гиалуронидазы от-

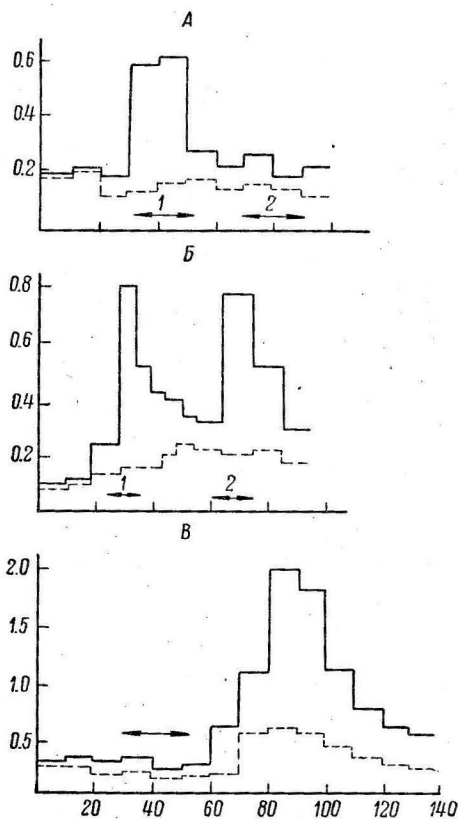


Рис. 1. Влияние различных ингибиторов гиалуронидазы на диурез при введении в *a. renalis sinistra*.

По оси абсцисс (на всех рисунках) — время (в мин.); по оси ординат — размер мочеотделения (в мл/мин.). Сплошная линия — данные для левой, штриховая — для правой контрольной почки. Стрелки — момент введения исследуемых веществ. А, I — введение 0.25 М раствора натриевой соли аскорбиновой кислоты с pH=6.8 со скоростью 0.8 мл/мин.; А, 2 — введение 0.25 М раствора NaCl с той же скоростью. Б, 1 — введение 15 мг, Б, 2 — 30 мг пипольфена. В — введение 20 000 единиц гепарина.

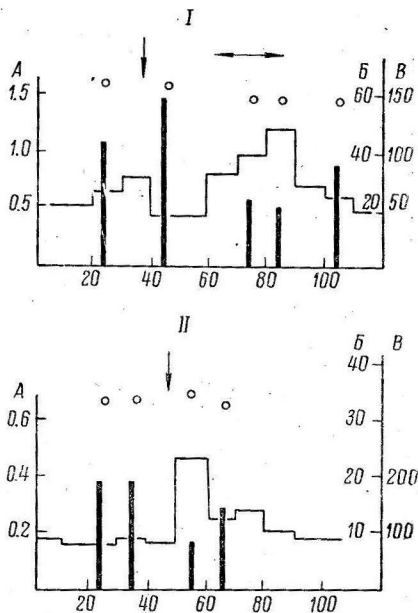


Рис. 2. Влияние ингибиторов гиалуронидазы на факультативную реабсорбцию воды левой почки.

По оси ординат: А — размеры мочеотделения (в мл/мин. — сплошная линия); Б — размеры фильтрации (в мл/мин. — кружки); В — концентрационный индекс инулина (столбики). I — введение в *a. renalis sin.* 0.5 М раствора натриевой соли аскорбиновой кислоты 0.4 мл/мин. (горизонтальная стрелка); вертикальная стрелка — момент введения внутривенно 300 М/ед. вазопрессина. II — введение в *a. renalis sin.* 30 мг пипольфена (вертикальная стрелка).

четливо виден в опытах с определением размеров фильтрации и концентрационного индекса инулина. На рис. 2 приведены данные такого опыта для левой почки, в кровоток которой вводились аскорбиновая кислота и пипольфен. Как можно видеть, увеличение диуреза, вызванное введением этих веществ, сопровождается снижением концентрационного индекса инулина при неизменном уровне фильтрации, что свидетельствует об уменьшении факультативной реабсорбции воды.

С позиций гиалуронидазной гипотезы диуретический эффект ингибиторов гиалуронидазы на фоне антидиуреза, вызванного как эндогенным, так и экзогенным вазопрессинном (рис. 2), очевидно, можно объяснить тем, что, проникая к месту своего воздействия, они восстанавливают

водонепроницаемость канальцев почки, в результате чего дистальная реабсорбция уменьшается, а диурез возрастает.

Таким образом, ингибиторы гиалуронидазы по своему эффекту на почку оказываются антагонистами вазопрессина. При этом одностороннее диуретическое влияние антигиалуронидаз свидетельствует об их периферическом действии на почку.

Имеющиеся в нашем распоряжении антигиалуронидазы оказывают сравнительно небольшой диуретический эффект. Можно надеяться, что получение более мощных ингибиторов гиалуронидазы даст возможность применять их в клинике в качестве специфических диуретиков.

Еще большее значение для подтверждения гиалуронидазной гипотезы механизма действия вазопрессина имеет вторая серия опытов с введением в почечный кровоток самого фермента. На рис. 3 представлены результаты такого эксперимента.

В течение всего опыта собаке весом 17 кг через желудочную фистулу вводилась вода с постоянной скоростью 5 мл в 1 мин. Для определения размеров фильтрации в вену непрерывно вводился раствор инулина. На фоне нарастающего диуреза в *a. renalis sinistra* была введена гиалуронидаза фирмы «Reanal» в количестве 1 г (300 000 единиц) на 10 кг веса животного в течение 20 мин.

Как можно видеть на рис. 3, в период введения гиалуронидазы диурез из обеих почек продолжал нарастать, однако через 30 мин. мочеотделение из левой почки начало снижаться, а через 60 мин. оно стало почти в 2 раза ниже исходного уровня и оставалось таким до конца опыта. Диурез контрольной почки при этом не изменялся и составлял около 4 мл в 1 мин.

на стороне инфузии возрастал концентрационный индекс инулина, и к моменту максимального снижения диуреза он был почти в 2 раза выше исходного. Вследствие этого соотношение размеров диуреза и величин концентрационного индекса инулина для правой и левой почек резко нарушилось, тогда как до начала проявления гиалуронидазного эффекта оно равнялось примерно 1. Вместе с тем фильтрация в данном опыте оставалась неизменной для обеих почек. В опыте, поставленном на другой собаке, в момент введения гиалуронидазы фильтрация в левой почке даже возросла.

Совершенно очевидно, что гиалуронидазная олигурия связана не с уменьшением фильтрации, а с повышением факультативной реабсорбции воды, как это имеет место при воздействии вазопрессина. Односторонний же характер этого влияния указывает на периферическое действие вводимого фермента.

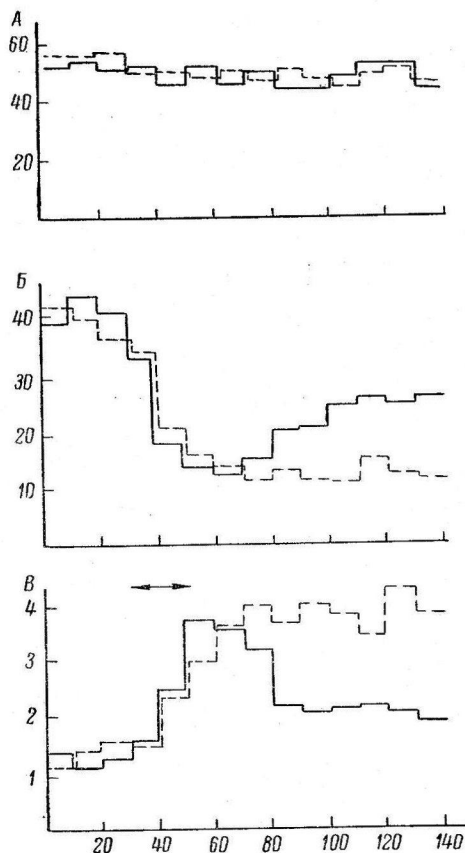


Рис. 3. Влияние на функцию почки гиалуронидазы при введении 1 г на 10 кг веса животного.

По оси ординат: А — размеры фильтрации (в мл/мин.); Б — величина концентрационного индекса инулина; В — размеры мочеотделения (в мл/мин.).

Сплошная линия — данные для левой почки, штриховая — для правой контрольной почки. Стрелка — момент введения гиалуронидазы.

Параллельно уменьшению диуреза концентрационный индекс инулина, и к моменту максимального снижения диуреза он был почти в 2 раза выше исходного. Вследствие этого соотношение размеров диуреза и величин концентрационного индекса инулина для правой и левой почек резко нарушилось, тогда как до начала проявления гиалуронидазного эффекта оно равнялось примерно 1. Вместе с тем фильтрация в данном опыте оставалась неизменной для обеих почек. В опыте, поставленном на другой собаке, в момент введения гиалуронидазы фильтрация в левой почке даже возросла.

Совершенно очевидно, что гиалуронидазная олигурия связана не с уменьшением фильтрации, а с повышением факультативной реабсорбции воды, как это имеет место при воздействии вазопрессина. Односторонний же характер этого влияния указывает на периферическое действие вводимого фермента.

Введение 1 г гиалуронидазы на 10 кг веса животного вызывает одностороннее, но сравнительно небольшое повышение реабсорбции воды. При введении же большей дозы (3 г на 10 кг) эффект оказывается более значительным, но распространяется и на другую почку, причем даже в этом случае он более выражен на стороне инфузии, чем на стороне интактной почки. Как можно видеть на рис. 4, в таком опыте диурез снизился почти в 14 раз по сравнению с исходным, а концентрационный индекс инулина на стороне инфузии вырос с 10 до 114.

Важно отметить, что снижению диуреза предшествует появление гиалуронидазы в моче, как это можно видеть на рис. 4. Причем гиалуронидазная активность мочи, полученной из левой почки, обнаружилась уже в первой 10-минутной порции после начала введения фермента при диурезе, составлявшем 3 мл в 1 мин., тогда как в исходных порциях мочи при таком же диурезе она практически была равна 0. В моче из правой почки гиалуронидаза появилась позже.

Поскольку появление гиалуронидазы в моче в период гидруреза может быть объяснено только экзогенным ее происхождением, есть все основания считать, что фермент проникает в просвет нефрона из крови, протекающей по сосудам почки. Механизм проникновения гиалуронидазы, которая является высокомолекулярным белковым соединением, внутрь нефрона пока остается неясным, но совершенно очевидно, что непременным условием для этого является создание высокой концентрации фермента в почечной артерии и длительность циркуляции в крови.

Первые попытки воспроизвести эффект антидиуретического гормона введением небольших количеств гиалуронидазы оставались безуспешными, очевидно, вследствие несоблюдения этого условия. Не достигнув места своего физиологического действия, она, естественно, не могла осуществить своего антидиуретического влияния.

То обстоятельство, что развитию гиалуронидазного антидиуреза должно предшествовать появление фермента в моче, находится в полном соответствии с представлением о роли гиалуронидазы в процессе мочеобразования. По-видимому, только проникнув внутрь нефрона, она деполимеризует мукополисахариды стенки канальцев и имитирует действия вазопрессина. Если бы это предположение оказалось верным, оно сделало бы понятным физиологическое значение апокринового типа секреции клеток, выделяющих гиалуронидазу. Когда под влиянием АДГ отторгаются апикальные концы клеток, содержащийся в цитоплазме фермент появляется в просвете нефрона и, деполимеризуя межклеточные мукополисахариды, осуществляет механизм факультативной реабсорбции.

Мы полагаем, что эти эксперименты завершают цепь свидетельств в пользу вероятности представления о гиалуронидазной природе действия антидиуретического гормона.

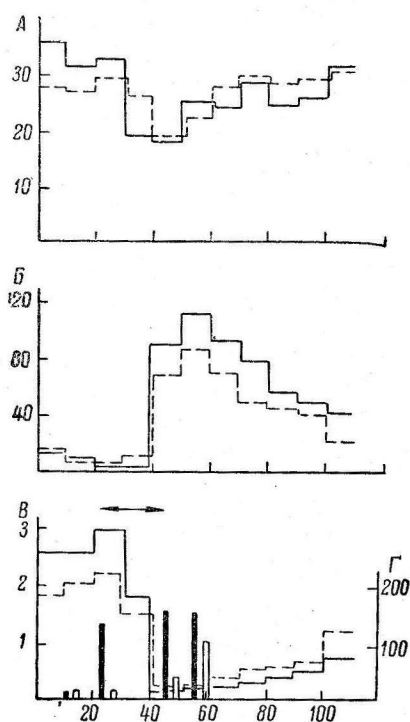


Рис. 4. Влияние на функцию почки гиалуронидазы при введении 3 г на 10 кг веса животного.

По оси ординат — Г — гиалуронидазная активность мочи, выраженная в количествах гиалуронозой кислоты (в мкг), деполимеризованной за 30 мин. Столбики: сплошные — данные для левой, контурные — для правой почки.

Остальные обозначения те же, что и на рис. 3.

ВЫВОДЫ

1. Ингибиторы гиалуронидазы по своему влиянию на почку являются антагонистами вазопрессина. При введении их в почечную артерию диурез повышается только за счет снижения факультативной реабсорбции воды.

2. Гиалуронидаза, вводимая в почечный кровоток, вызывает эффект, аналогичный действию антидиуретического гормона. Гиалуронидазная олигурия связана исключительно с повышением факультативной реабсорбции воды. Необходимым условием гиалуронидазного антидиуреза является предшествующее ему появление фермента в моче.

3. Возможность получения одностороннего эффекта гиалуронидазы и ее ингибиторов при введении в почечную артерию указывает на ренальный механизм их действия.

ЛИТЕРАТУРА

- (Гинецинский А. Г.) Ginetzinsky A. G., *Nature*, 182, № 4644, 1218, 1958; 189, № 4760, 235, 1961.
- Гинецинский А. Г., А. Я. Бройтман, Л. Н. Иванова, *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 38, № 8, 37, 1954.
- Гинецинский А. Г., В. Ф. Васильева, *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 52, № 7, 3, 1961.
- Гинецинский А. Г., В. Ф. Васильева, Ю. В. Наточин, *ДАН СССР*, 141, № 2, 502, 1961.
- Гинецинский А. Г., М. Г. Закс, Л. К. Титова, *ДАН СССР*, 120, № 1, 210, 216, 1958.
- Гинецинский А. Г., Л. Н. Иванова, *ДАН СССР*, 119, № 5, 1043, 1958.
- (Гинецинский А. Г., Т. В. Крестинская) Ginetzinsky A. G., T. V. Krestinskaya, *Physiol. Bohemoslov.*, 11, № 1, 1, 1962.
- (Гинецинский А. Г., Т. В. Крестинская, Ю. В. Наточин, М. Г. Закс, Л. К. Титова) Ginetzinsky A. G., T. V. Krestinskaya, Y. V. Natochin, M. G. Sax, L. K. Titova, *Physiol. Bohemoslov.*, 9, № 3, 166, 1960.
- Закс М. Г., Т. В. Крестинская, Л. К. Титова, *Матер. II совещ., посвящ. пам. Л. А. Орбели*, 166, АН СССР, 1960.
- Закс М. Г., Л. К. Титова, *Арх. анатом. гистол. и эмбриол.*, 37, № 7, 19, 1959.
- Иванова Л. Н., *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 45, № 3, 22, 1958.
- Крестинская Т. В., *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 51, № 5, 7, 1961.
- Наточин Ю. В., *Физиол. журн. СССР*, 49, № 5, 1963.
- Cobbin L. B., S. E. Dicker, *Journ. Physiol.*, 163, № 1, 168, 1962.
- Orlikovska Ch. B., *Polski tygodn. lekarsk.*, 17, № 19, 741, 1962.
- Rudolf A. M., S. N. Rokaw, A. G. Barger, *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 93, № 2, 323, 1956.
- Smahel P., *Acta Allergolog.*, Suppl. 7, 497, 1960.
- Thorn N., P. Knudsen, J. Koefoed, *Acta Endocrinol.*, 38, № 4, 571, 1961.
- Tolsdorf S. In: *Methods of Biochem Analysis*, 1, 439. Edit. D. Glick, New York, 1954.

Поступило 11 XII 1962

INFLUENCE OF HYALURONIDASE AND OF ITS INHIBITORS ON RENAL FUNCTION

By A. G. Ginetzinski and V. F. Vasilieva

From the I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

МЕХАНИЗМ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ТРАВЯНОЙ ЛЯГУШКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПИТУИТРИНА

Ю. В. Наточин

Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Скорость переноса осмотически свободной воды во всех осморегулирующих органах позвоночных, начиная с амфибий, контролируется гормонами задней доли гипофиза (Ussing, 1954; Sawyer a. Schisgall, 1956; Bentley, 1958; Галлер, 1961). После того как было показано, что всасывание воды под влиянием антидиуретического гормона (АДГ) не является результатом активного транспорта, была выдвинута гипотеза, объясняющая механизм действия гормона увеличением размера пор мембраны (Ussing, 1954; Sawyer, 1957; Haas, Leaf, 1962), что и обеспечивает транспорт воды по осмотическому градиенту в почках всех наземных позвоночных, в коже и мочевом пузыре амфибий.

Несколько лет тому назад А. Г. Гинецинский выдвинул принципиально новую концепцию, согласно которой эффект АДГ в почках осуществляется вследствие увеличения не клеточной, а межклеточной проницаемости (Гинецинский, Иванова, 1958; Гинецинский, Закс, Титова, 1958). В этих работах было показано, что клетки почечных канальцев млекопитающих секретируют гиалуронидазу, деполимеризующую межклеточно расположенные гиалуроновые комплексы. Это создает условия для реабсорбции воды по градиенту концентрации.

Представляет интерес выяснение вопроса — распространяется ли описанный для почек механизм действия АДГ и на мочевой пузырь лягушки, обусловлено ли действие гормона увеличением межклеточной проницаемости?

МЕТОДИКА

Исследование было выполнено на мочевых пузырях зимних лягушек *Rana temporaria*, а также черепах, карпов и карасей. После разрушения спинного мозга пузырь через клоаку заполняется раствором Рингера, разведенным водой 1 : 10. Отдельно перевязывались обе половины пузыря и они переносились в стаканчики, содержащие модифицированный Бентли (Bentley, 1958) раствор Рингера следующего состава (в ммоль): NaCl — 111, KCl — 3.35, NaHCO₃ — 2.38, CaCl₂ — 2.8, глюкозы — 5.5. Этот раствор постоянно аэрировался пропусканием воздуха.

О состоянии проницаемости стенки пузыря судили по изменению его веса. Для этого пузыри взвешивали на торзионных весах. Каждое взвешивание занимало не более 20 сек. Мерой проницаемости служило количество воды (в мг), которое прошло через 1 см² поверхности пузыря в 1 мин. Количество воды вычисляли, принимая заполненный жидкостью пузырь за шар.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Строение пузыря. Гистологическое исследование показывает, что мочевой пузырь лягушки состоит из 3 слоев. Снаружи он покрыт однослойным эпителием брюшины. Последний лежит на хорошо развитой соединительнотканной прослойке, четко выявляемой при обработке по Маллори. В этом слое проходят отдельные пучки мышечных волокон, тонкие кровеносные сосуды. Когда пузырь заполнен, эпителий слизистой представлен плоскими клетками. При этом стенка пузыря видна как тонкая мембрана, снаружи и внутри покрытая клетками, лежащими на соединительнотканной основе.

Значение осмотического фактора для эффекта АДГ. Сравнительно простое строение мочевого пузыря лягушки и возможность проведения экспериментов *in vitro* делают его очень удобным объектом для изучения механизма изменения проницаемости под влиянием нейрогипофизарных гормонов.

При отсутствии осмотического градиента, когда с внутренней и наружной сторон пузыря находится раствор Рингера, никакого изменения веса пузыря не происходит. Если внутри пузыря налит раствор Рингера, разведенный дистиллированной водой 1 : 10, то вес пузыря уменьшается.

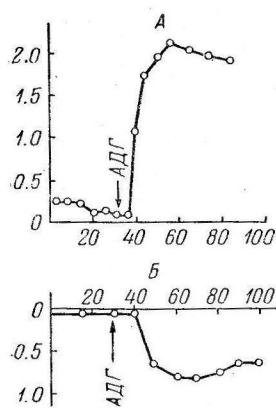


Рис. 1. Значение осмотического фактора для эффекта АДГ.

А — внутри пузыря разведенный в 10 раз дистиллированной водой раствор Рингера; Б — внутри пузыря 8%-й раствор маннитола. По оси ординат — количество воды (в мл), проходящее за 1 мин. через 1 см² поверхности пузыря; по оси абсцисс — время (в мин.). Стрелки — момент добавления АДГ (1 мед./мл питуитрина).

Транспорт воды из пузыря во внешнюю среду обычно не превышает 0.05—0.1 мг/мин. · см². Добавление питуитрина к раствору, омывающему серозную поверхность пузыря, резко увеличивает его проницаемость для воды (рис. 1). Если внутри пузыря находится 8%-й гипертонический к внешней среде раствор маннитола, то движение воды происходит по градиенту концентрации по направлению от серозной к слизистой оболочке (рис. 1).

При отсутствии осмотического градиента между обоими поверхностями пузыря добавление даже 50 мед./мл питуитрина вызывало лишь незначительный перенос воды от слизистой к серозной поверхности. По всей вероятности, движение воды при отсутствии осмотического градиента обусловлено стимулированным АДГ транспортом натрия через стенку пузыря от слизистой к серозной поверхности, обнаруженным А. Лиф с сотрудниками (Leaf а. о., 1958).

Таким образом, АДГ резко увеличивает скорость движения воды через стенку пузыря. Направление движения определяется только осмотическим градиентом. Характерный для клеточной проницаемости избирательный путь транспорта отсутствует. Роль осмотического фактора в транспорте воды через стенку мочевого пузыря жабы

подчеркнута в работах Сойера (Sowyer, 1960) и Бентли (Bentley, 1962).

Увеличение проницаемости мочевого пузыря для воды специфично для влияния АДГ. Ни адреналин (0.05 мг/мл), увеличивающий реабсорбцию воды в почечных канальцах млекопитающих, ни гистамин (0.25 мг/мл), известный своим влиянием на процессы проницаемости, не ускоряют перенос воды через стенку мочевого пузыря лягушек.

Влияние ингибиторов клеточного дыхания на эффект АДГ. Эта серия экспериментов была предпринята для анализа роли клеток в механизме увеличения проницаемости под влиянием питуитрина. На это указывают опыты Бентли (Bentley, 1958), установившего, что ингибиторы клеточного дыхания лишают пузырь способности реагировать на АДГ.

Эти опыты были нами повторены и подтверждены. Если одновременно с 1 мед./мл питуитрина добавить к раствору М/1000—М/100 KCN, то эффект питуитрина резко ослабляется или не выявляется вовсе (рис. 2). Следовательно, для осуществления действия гормона необходима энергия, получаемая клеткой за счет аэробного окисления. Угнетение действия питуитрина обычно очень значительно, но не абсолютное (рис. 2). Весьма вероятно это связано с тем, что KCN выключает клеточное дыхание не полностью, а лишь до 90% (Dixon, Elliott, 1929).

Поскольку установлено, что транспорт воды через стенку пузыря пассивен, в этом случае энергия клеточного метаболизма, очевидно, рас

ходуетея либо на увеличение размера внутриклеточных пор, либо на работу клетки, секретирующей внеклеточно действующий фермент — экзофермент, который изменяет межклеточную проницаемость.

Угнетение эффекта питуитрина антигиалуронидазами. Результаты экспериментов с применением ингибиторов клеточного дыхания и значением осмотического фактора в эффекте АДГ дают основания для предположения об увеличении межклеточной, а не клеточной проницаемости для воды. Одним из наиболее вероятных ферментов, который мог бы увеличивать межклеточную проницаемость стенки мочевого пузыря лягушек для воды под влиянием АДГ, являлась гиалуронидаза. Вероятность участия именно этого экзофермента казалась нам вполне возможной, так как ранее было показано, что у наземных позвоночных, в том числе и у амфибий, в почечных канальцах под влиянием АДГ секретируется гиалуронидаза, деполимеризующая межклеточно расположенные гиалуроновые комплексы (Наточин, 1959б, 1960).

Для изучения гиалуронидазной активности стенки пузыря у лягушек вырезался мочевой пузырь, споласкивался в рингеровском растворе (для удаления гиалуронидазы, которая могла выделяться из почек и оставаться на слизистой оболочке) и гомогенизировался. Исследование ферментативной активности в 5%-х гомогенатах стенки пузыря вискозиметрическим методом в нашей модификации для микроопределений (Наточин, 1959а) показало, что гиалуронидазная активность колеблется от 9 до 14 единиц, в среднем — 11 единиц.

Для анализа роли гиалуронидазы в эффекте АДГ опыты с применением антигиалуронидаз ставились следующим образом. Обе половины мочевого пузыря помещались в разные сосуды. В один из них добавляли только 1 мед./мл питуитрина, в другой — питуитрин и вещество, обладающее антигиалуронидазным эффектом. В ином варианте опытов антигиалуронидазы добавлялись к раствору через 15–20 мин. после начала действия питуитрина.

В качестве антигиалуронидаз нами были использованы различные в химическом отношении вещества, объединенные одним свойством *in vivo* или *in vitro* угнетать эффект гиалуронидаз: FeCl_3 и CuSO_4 (Mathews, Dorfman, 1955), антигистаминные препараты (Smagel, 1960), гепарин (Gibian, 1954).

Особенный интерес представили антигистаминные препараты, которые угнетают распространение краски в коже морской свинки при инъекции гиалуронидазы. Кроме антигистамина («Спофа»), нами были изучены другие ингибиторы гистаминового эффекта: пипольфен (фенерган), мефенгидрамин (альфадрил «Спофа»), мефлофенгидрамин и др. В большинстве случаев антигиалуронидазы применялись в концентрации 10^{-3} М.

Когда эти препараты добавлялись к раствору вместе с питуитрином, то проницаемость пузыря почти или совсем не повышалась (рис. 3).

Если же добавить антигиалуронидазы к омывающему серозную поверхность пузыря раствору на фоне действия АДГ, то проницаемость сни-

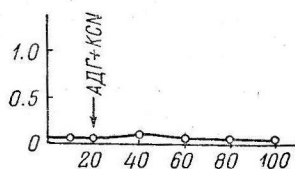


Рис. 2. Значение угнетения клеточного дыхания (0.15 мг/мл KCN) для эффекта АДГ.

Обозначения те же, что и на рис. 1.

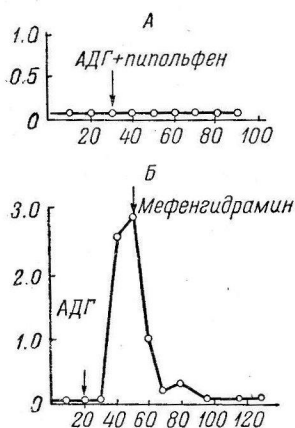


Рис. 3. Угнетение эффекта АДГ антигистаминными препаратами.

А — после введения 10^{-4} М пипольфена, Б — 10^{-3} М мефенгидрамина.

Обозначения те же, что и на рис. 1

жается до исходного уровня. Процесс восстановления происходит не сразу, а в течение 7—10 мин. (рис. 3).

Такой отставленный эффект этих веществ, по-видимому, объясняется тем, что либо антигиалуронидаза «нейтрализует» каждую новую порцию гиалуронидазы, секретируемой клетками под влиянием находящегося в растворе АДГ, либо прекращает секрецию экзофермента и стимулирует репарацию межклеточного вещества.

В опытах, где пузырь переносился из раствора, содержащего АДГ, в чистый рингеровский раствор, восстановление нормального уровня проницаемости наступало через 10—15 мин. (рис. 4). Тот факт, что время снижения проницаемости пузыря после прекращения действия АДГ и при добавлении антигиалуронидазы было почти одинаковым, по-видимому, объясняется идентичностью процессов, лежащих в основе нормализации проницаемости. В обоих случаях, по всей вероятности, происходит восстановление полимерности межклеточных кислых мукополисахаридов.

Пипольфен угнетает эффект питуитрина не только на мочевом пузыре, но и на коже лягушек и жаб. У этих животных снимали кожу с задних конечностей, и выворачивали ее так, чтобы поверхностный эпителий был внутри кожного мешочка. Внутрь его наливали разведенный в 10 раз дистиллированной водой раствор Рингера и плотно завязывали ниткой с обеих сторон. Этот мешочек погружали в раствор Рингера; перемещение воды через его стенку происходило по градиенту концентрации в естественном направлении и вес мешочка уменьшался (таблица). После добавления к раствору Рингера 100 мед./мл питуитрина потеря веса возрастала приблизительно в 2 раза вследствие увеличения АДГ проницаемости кожи для воды. При добавлении вместе с питуитрином пипольфена никакого изменения проницаемости кожи для воды не происходило (таблица).

Из примененных ингибиторов гиалуронидазы не оказал эффекта только гепарин (мы применяли 500 единиц/мл гепарина «Рихтер» и 100 единиц/мл сухого гепарина). Весьма вероятно, это обусловлено большим размером молекулы гепарина, для которого стенка пузыря могла оказаться непроницаемой.

Лиф (Leaf, 1960) указывал, что гиалуронидаза не изменяет проницаемости пузыря для воды. Мы также не получили эффекта при применении гиалуронидазы. Вероятно, это также обусловлено тем, что стенка пузыря непроницаема для крупных белковых молекул фермента. Само собой разумеется, что эффект энзима может проявляться лишь в месте локализации гиалуроновых комплексов.

Весьма возможно также, что примененная тестикулярная гиалуронидаза значительно отличается по свойствам от фермента, выделяемого

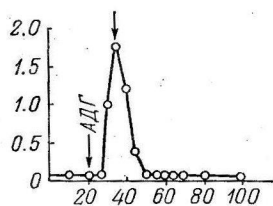


Рис. 4. Скорость восстановления проницаемости мочевого пузыря после действия АДГ.

Стрелка — пузырь перенесен в свежий раствор Рингера. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Угнетение пипольфеном эффекта питуитрина на транспорт воды через кожу лягушки

Уменьшение веса кожного мешочка за 60 мин. (в % от исходной величины)		Воздействия в экспериментальном периоде
контрольный период	экспериментальный период	
6.3	12.0	100 мед./мл питуитрина Р
9.7	18.6	
6.9	13.7	
8.9	14.1	
6.1	6.1	100 мед./мл питуитрина Р + 0.4 мг/мл пипольфена
7.1	8.9	
5.8	4.7	

клетками мочевого пузыря. Специфичность почечной гиалуронидазы была недавно описана в работе Коббина и Диккера (Cobbin, Dicker, 1962).

Биологическое значение влияния АДГ на проницаемость мочевого пузыря амфибий. АДГ увеличивает проницаемость мочевого пузыря только у амфибий. Питуитрин не изменяет транспорт воды через стенку мочевого пузыря собак (Levin-sky, Berliner, 1959). В опытах на зимних сухопутных черепахах, карасях и карпах нам не удалось обнаружить влияния на проницаемость мочевого пузыря 50 мед./мл питуитрина Р, содержащего вазопрессин и окситоцин, 50 мед./мл питуитрина М, содержащего преимущественно окситоцин, и 50 мед./мл экстракта гипофиза пресноводных рыб, активным фактором которого является вазотоцин. Наличие способности к обратной полупроницаемости для воды в мочевом пузыре амфибий имеет важное биологическое значение.

Пресноводные рыбы не встречаются с ситуацией, когда необходимо экономить воду. Бесхвостые амфибии, напротив, оказавшись далеко от водоемов, вынуждены экономить воду тела, ибо через их влажную кожу испаряются большие количества воды. Поэтому осмотически свободная вода гипотонической мочи, накапливающейся в большом мочевом пузыре, может использоваться при гидренировании. Такого рода водный резервуар, каким может являться мочевой пузырь, представляет ценность для организма, ибо в нем накапливается гипотоническая жидкость, вода которой может расходоваться для удовлетворения потребностей животного. Слизистая оболочка пузыря не повреждается гипотоническими растворами, в то время как на покровный эпителий многих других органов и брюшины неизотоническая среда действует как повреждающий агент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов механизм действия АДГ на мочевой пузырь лягушек может быть объяснен следующим образом. Нейрогипофизарный гормон стимулирует эпителий, который секретирует гиалуронидазу или близкий ей по свойствам экзофермент. Процесс секреции требует энергии аэробного окисления, так как угнетается при добавлении цианистого калия. Угнетение эффекта экзофермента и восстановление нормальной проницаемости вызывают различные антигиалуронидазы (антигистамин, мефенгидрамин, мефлофенгидрамин, пипольфен, FeCl_3 , CuSO_4).

Гистологическое исследование пузыря показало, что в его стенке имеется хорошо развитая соединительнотканная основа, в которой, судя по полученным данным, и разыгрывается действие секретируемого энзима. Согласно электронномикроскопическим исследованиям после действия питуитрина происходит увеличение размера щелей в межклеточном веществе (Pak Pou, Bentley, 1960), в то же время не обнаружено структурных изменений клеток слизистой мочевого пузыря (Pak Pou, Bentley, 1960; Peachey, Rasmussen, 1961).

По данным Хейса и Лифа (Hays, Leaf, 1962), в стенке мочевого пузыря жабы константа диффузии воды составляет $5 \cdot 10^{-7}$ см²/сек., или 2% коэффициента ее самодиффузии. Низкий коэффициент диффузионной проницаемости для воды в мочевом пузыре может быть связан с малой проницаемостью поверхности пузыря в целом (в 50 раз ниже, чем у чистой воды) или существованием на 0.02 его поверхности участков с такой же проницаемостью для диффузии воды, какой обладает чистая вода. Мы считаем необходимым обратить внимание на близкое совпадение этой величины с предполагаемым размером поверхности межклеточного вещества по отношению к клеткам в биологических мембранах.

На основании приведенного экспериментального материала, нам представляется весьма вероятным, что высокой проницаемостью для

воды под влиянием АДГ обладают не расширяющиеся клеточные поры (Leaf, 1962), а межклеточное вещество, изменяющее свою проницаемость под влиянием гиалуронидазоподобного экзофермента.

Это заключение получает подтверждение в результатах нового исследования А. Г. Гинецинского и В. Ф. Васильевой (1963). Испытание на собаках примененных в настоящем исследовании препаратов (мефенгидрамин, мефлофенгидрамин, пипольфен) показало, что при введении в почечную артерию они вызывают одностороннюю диуретическую реакцию за счет уменьшения факультативной реабсорбции воды, т. е. вследствие уменьшения проницаемости стенки собирательных трубок для воды. Инъекция в аналогичных условиях гиалуронидазы резко увеличивала факультативную реабсорбцию воды, оказывая эффект, подобный АДГ. Сопоставление полученных данных с результатами предшествующих исследований свидетельствует о том, что механизм действия АДГ в почках, мочевом пузыре и коже амфибий, по-видимому, является идентичным и осуществляется через систему гиалуронидаза—гиалуроновая кислота.

Настоящая работа является подтверждением концепции А. Г. Гинецинского о межклеточном, а не о клеточном пути движения осмотически свободной воды.

ВЫВОДЫ

1. Гормоны нейрогипофиза увеличивают проницаемость мочевого пузыря для воды только у амфибий, но не влияют на аналогичные образования рыб и черепах. Направление движения воды через стенку мочевого пузыря лягушек определяется только осмотическим градиентом. Характерная для клеточной проницаемости полярность транспорта отсутствует.

2. В стенке мочевого пузыря лягушки обнаружена значительная активность гиалуронидазы. Установлено, что различные вещества, известные своей способностью ингибировать действие гиалуронидазы (антигистамин, «Спофа», мефенгидрамин, ионы Cu , Fe и др.), угнетают эффект питуитрина. Увеличение движения воды через стенку мочевого пузыря, наступающее под влиянием питуитрина, по-видимому, происходит не через клетки, а через межклеточное вещество. Высокая антипитуитринная эффективность некоторых из примененных веществ может явиться основой для изыскания новой группы фармакологических препаратов, способных угнетать действие антидиуретического гормона.

ЛИТЕРАТУРА

- Геллер Г., Журн. общ. биол., 22, № 1, 1, 1961.
 Гинецинский А. Г., В. Ф. Васильева, Физиол. журн. СССР, 49, № 5, 1963.
 Гинецинский А. Г., М. Г. Закс, Л. К. Титова, ДАН СССР, 120, № 1, 216, 1958.
 Гинецинский А. Г., Л. Н. Иванова, ДАН СССР, 119, № 5, 1043, 1958.
 Наточин Ю. В., Бюлл. exper. биол. и мед., 48, № 8, 119, 1959a; № 10, 10, 1959b; в кн.: Проблемы эволюции физиологических функций, в. 2. М.—Л., 1960.
 Bentley P., Journ. Endocrinol., 17, 201, 1958; 22, № 1, 95, 1962.
 Cobbin L. B., S. E. Dicker, Journ. Physiol., 163, № 1, 168, 1962.
 Dixon M., K. Elliott, Biochem. Journ., 23, 813, 1929.
 Gibian H., Ergebn. Enzymforsch., 13, 1, 1954.
 Hays R., A. Leaf, Journ. Gen. Physiol., 45, № 5, 905, 1962.
 Leaf A., Journ. Gen. Physiol., 43, № 5, suppl. 175, 1960; Gen. Comp. Endocrinol., 2, № 1, 148, 1962.
 Leaf A., J. Anderson, L. Page, Journ. Gen. Physiol., 41, 657, 1958.
 Levinsky N., R. Berliner, Am. Journ. Physiol., 196, № 3, 549, 1959.
 Mathews H., A. Dorfman, Physiol. Rev., 35, 381, 1955.
 Rak Poy R., P. Bentley, Exper. Cell. Res., 20, 235, 1960.
 Peachey L., H. Rasmussen, Journ. biochem., biophys. Cytol., 10, № 4, 1, 529, 1961.

- Sawyer W., Am. Journ. Physiol., 189, 564, 1957; Endocrinol., 66, № 1, 112, 1960.
Sawyer W., R. Schisgall, Am. Journ. Physiol., 187, 312, 1956.
Smagel P., Acta Allergologica, suppl. VII, 497, 1960.
Ussing H., Pros. 7-th Colston Research Soc. Symp., 33, 1954.

Поступило 11 XII 1962

MECHANISM OF PITUITRIN ACTION INCREASING PERMEABILITY
OF THE URINARY BLADDER IN RANA TEMPORARIA

By Y. V. Natotchin

From the I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

О ВЛИЯНИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА В УСЛОВИЯХ
ОСМОТИЧЕСКОГО ДИУРЕЗА

М. Г. Закс и М. М. Соколова

Лаборатория эволюции выделительной функции Института эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

В условиях интенсивного диуреза, вызванного введением осмотически активных веществ, не подвергающихся реабсорбции, осмолярная концентрация мочи, хотя и значительно снижается, но остается выше, чем концентрация плазмы крови. По общепринятому представлению (Wesson, Anslow, 1948; Mudge, Foulks, Gilman, 1949), механизм возникновения осмотического диуреза связывается исключительно со снижением проксимальной реабсорбции. Недавно Мэ́львин и Уайлде (Malvin, Wilde, 1959) показали, что возникновение осмотического диуреза сопровождается также и нарушением работы концентрирующего механизма почки. По их данным, усиленный ток мочи по петле Генле приводит к «вымыванию» осмотического градиента противоточной системы, которая (Wirz, Hargitay, Kuhn, 1951) играет основную роль в образовании гипертонической мочи. Мэ́львин и Уайлде приходят к заключению, что «хорошо известное отсутствие влияния антидиуретического гормона (АДГ) в условиях осмотического диуреза» (Wesson, Anslow, 1952) также может быть объяснено вымыванием осмотического градиента, вследствие чего «любые дозы АДГ не могут заметно изменять дистальную реабсорбцию воды».

Последнее положение, по-видимому, правильно в случае, когда осмотический диурез развивается у животного с интактной гипоталамо-гипофизарной системой. Однако невозможность получить в условиях осмотического диуреза специфический эффект от «любых доз» вводимого экзогенного АДГ может получить и иное объяснение. Возможно, что вводимые осмотически активные вещества вызывают сами по себе настолько значительное выделение эндогенного гормона, что дополнительное введение экзогенного гормона уже ничего не может прибавить к эффекту собственного АДГ. Роль АДГ при осмотическом диурезе нуждается в уточнении, что и явилось целью данной работы.

МЕТОДИКА

У белых крыс весом 180—220 г в остром опыте под эфирным наркозом целиком удалялся гипофиз, а также передний отдел гипоталамуса с супраоптическими и паравентрикулярными ядрами. Такая операция, несомненно, лишает животное основных источников эндогенного гормона, хотя нельзя исключить возможность поступления в кровь каких-то других веществ с антидиуретическим действием из иных участков организма. Опыт начинался через 2 часа после окончания операции и наркоза. В подкожную вену голени непрерывно вливался осмотический диуретик, 12—25%-й раствор маннита, 0,1 мл/мин. В части опытов добавлялся питунтрин Р из расчета 2,5 мЕ АДГ на 1 мл вводимого маннита. В одних случаях инфузия гормона начиналась одновременно с маннитом, в других — на фоне уже развивавшегося осмотического диуреза. Моча собиралась непрерывно через пузырную канюлю, пробы крови брались периодически из сонной артерии. Осмолярная концентрация мочи и крови определялась криоскопически с помощью термистора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как видно из графика (рисунок, А), где показаны результаты одного из типичных опытов, при введении маннита без АДГ моча становится гипотоничной. Таким образом, гипотонизация мочи может происходить и в условиях осмотического диуреза, если при этом поступления эндогенного АДГ не происходит или оно резко снижено. Как только к вводимому раствору маннита добавляется АДГ, отношение осмолярной концентрации мочи и крови (u/p осм.) начинает расти и скоро становится больше единицы: моча становится гипертонической. Осмолярная концентрация мочи продолжает нарастать, несмотря на увеличение диуреза. Но данные, приведенные на рисунке, Б, показывают, что характер осмотического диуреза совершенно иной, если АДГ добавляется к манниту с самого начала введения последнего. В этих условиях моча все время гипертонична, хотя ее осмолярная концентрация несколько снижается по мере роста диуреза, но и при этом она остается выше, чем концентрация плазмы крови. Таким образом, при введении АДГ одновременно с маннитом у крысы с удаленными гипофизом и ядрами гипоталамуса осмотический диурез развивается так же, как и у нормальных, интактных животных.

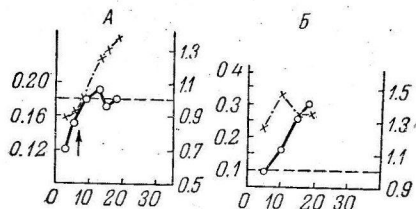
Полученные результаты позволяют сделать совершенно определенное заключение: АДГ играет роль и в условиях осмотического диуреза; при его отсутствии или недостатке образования гипертонической мочи не происходит.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вопреки мнению Мэльвина и Уайлде, действие АДГ в условиях осмотического диуреза может быть выявлено в эксперименте, когда возможность выделения эндогенного гормона отсутствует. В наших опытах это достигалось путем удаления нейрогипофиза и гипоталамических ядер, являющихся, если не единственными, то главными источниками гормона. На этом фоне эффект экзогенного АДГ проявлялся в достаточно отчетливой форме, причем для этого требовались даже не «любые», а вполне физиологические его дозы.

По Вирцу с соавторами (Wirz а. о., 1951), в образовании гипертонической мочи участвуют два процесса. В восходящей части петли Генле натрий активно реабсорбируется, в результате чего содержимое канальца становится гипотоническим, а в окружающем интерстиции сосочка создается гипертония, возрастающая от основания сосочка к его вершине. По мере протекания мочи по собирательным трубкам градиент между интерстицием и их содержимым выравнивается и дефинитивная моча становится гипертоничной. Эта заключительная операция противоточной системы выполняется при условии, если стенки собирательных трубок проницаемы для воды.

В соответствии с теорией, развитой А. Г. Гинецинским, в ряде исследований показано (Гинецинский, Иванова, 1958; Гинецинский, Закс, Титова, 1958; Гинецинский, Васильева, 1961; Ginetzinsky, 1958, 1961; Ginetzinsky, Krestinskaya, 1962), что трубки становятся водопроницаемыми под влиянием АДГ. Гормон вызывает выделение гиалуронидазы в цитоплазме их клеток; фермент деполимеризует гиалуроновую кислоту



Реакция на введение маннита крысам с удаленным гипофизом и гипоталамусом.

По оси абсцисс — время (в мин.) от начала опыта; по оси ординат: слева — величина диуреза (в мл/мин.); справа — отношение осмолярных концентраций мочи и плазмы крови (u/p). Горизонтальная штриховая линия, параллельная оси абсцисс — $u/p = 1.0$, штрих-пунктирная кривая — диурез, непрерывная — u/p осм. На А — стрелка обозначает момент добавления АДГ, на Б — АДГ вводился с начала опыта.

в межклеточных цементах трубок и их интерстиции, резко увеличивая межклеточную водопроницаемость. В отсутствие же АДГ выработка фермента прекращается, гиалуроновые структуры восстанавливаются и трубки вновь становятся водонепроницаемыми. Не трудно видеть, что теории Вирца и Гинецинского взаимно дополняют одна другую и вполне ясно раскрывают механизм включения и выключения физиологического прибора, обуславливающего способность почки млекопитающих концентрировать мочу.

Наши опыты проводились на животных, лишенных естественных источников АДГ, т. е. в условиях, когда собирательные трубки были водонепроницаемыми и моча оставалась гипотоничной. Как только на этом фоне вводился АДГ, моча становилась гипертоничной. Это можно объяснить только тем, что под влиянием гормона трубки становились водопроницаемыми и межклеточная пассивная реабсорбция воды восстанавливалась. Это значит, что АДГ сохраняет свое действие и при осмотическом диурезе. В условиях опыта на интактном животном экзогенный гормон оказывается недействительным только потому, что осмотически активные вещества вызывают сами по себе столь значительное рефлекторное выделение собственного гормона, что экзогенный АДГ уже ничего не может прибавить к его эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

- Гинецинский А. Г.) Ginetzinsky A. G., *Nature*, 182, 1218, 1958; 189, 235, 1961.
 Гинецинский А. Г., В. Ф. Васильева, *Бюлл. exper. биол. и мед.*, № 7, 3, 1961.
 Гинецинский А. Г., М. Г. Закс, Л. К. Титова, *ДАН СССР*, 120, 216, 1958.
 Гинецинский А. Г., Л. Н. Иванова, *ДАН СССР*, 119, 1043, 1958.
 (Гинецинский А. Г., Т. В. Крестинская) Ginetzinsky A. G., T. V. Krestinskaya, *Physiol. Bohemoslov.*, 11, 1, 1962.
 Malvin R. L., W. S. Wilde, *Am. Journ. Physiol.*, 197, 177, 1959.
 Mudge G. N., J. Foulks, A. Gilman, *Am. Journ. Physiol.*, 158, 218, 1949.
 Wesson L. G., W. P. Anslov, *Am. Journ. Physiol.*, 158, 218, 1948; 170, 252, 1952.
 Wirz H. B., Hargitay, W. Kuhn, *Helvet. physiol. et pharmacol. Acta*, 9, 196, 1951.

Поступило 11 XII 1962

EFFECT OF THE ANTIDIURETIC HORMONE DURING OSMOTIC DIURESIS

By M. G. Zaks and M. M. Sokolova

From the Laboratory for Research on Evolution of Excretory Function I. M. Sechenov
 Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

ФУНКЦИЯ ПОЧКИ В ПРОЦЕССЕ КОМПЕНСАТОРНОЙ ГИПЕРТРОФИИ

В. А. Василенко

Кафедра оперативной хирургии и кафедра фармакологии Медицинского института, Иваново

Многие исследователи изучали морфологические изменения, происходящие в оставшейся почке после односторонней нефрэктомии. А. Б. Вознесенский (1894), П. П. Юрьев (1899), Л. А. Соболев (1902), В. В. Подвысоцкий (1905), Амбар (Ambard, 1926), Гинман (Hinman, 1926), В. Е. Милонидов (1939), Г. Г. Самсонидзе (1959) отметили увеличение веса и объема почки, компенсаторное увеличение просвета сосудов почки и размеров клубочков, гипертрофию канальцевого эпителия оставшейся почки.

Ряд исследователей изучал функциональные изменения почки в процессе компенсаторной гипертрофии (Ambard, 1926; Мартынюк, 1949; Матинян, 1955; Полушкина, 1959; Феденков, 1959; Лебедев, 1961). Эти работы касались в основном общих изменений функции почки — определялась ее суммарная выделительная способность. В работах Малюфа (Maluf, 1949; Maluf a. o., 1957) и Кинчеш и Хорвата (Kincses, Horvath, 1960) приведены изменения клубочковой фильтрации, кровотока и секреции канальцевого эпителия, оставшейся после нефрэктомии почки.

Мы поставили своей задачей изучить в эксперименте изменения функции различных отделов нефрона почки в процессе компенсаторной гипертрофии.

МЕТОДИКА

Опыты проведены на 4 собаках с выведенными по способу Павлова—Орбели устьями мочеточников. Подопытные животные находились на одинаковой диете.

Оценка величины клубочковой фильтрации производилась по очищению инулина и рассчитывалась по формуле

$$C_{in} = \frac{U}{P} \cdot D,$$

где C_{in} — клиренс инулина, U — концентрация инулина в моче, P — концентрация инулина в плазме, D — диурез (в мл/мин.). Экскреция воды определялась в процентах к количеству фильтрата по формуле

$$\%E_{H_2O} = \frac{D}{C_{in}} \cdot 100.$$

Эффективный почечный плазмоток определялся по очищению диодраста и рассчитывался по формуле

$$C_D = \frac{U}{P} \cdot D.$$

Рассчитывалась величина фильтрационной фракции плазмы по формуле

$$FF = \frac{C_{in}}{C_D} \cdot 100.$$

Секреторная активность канальцев (T_{md}) определялась по диодрасту и рассчитывалась по формуле

$$T_{md} = \frac{U_D \cdot D - P_D \cdot C_{in} \cdot 0.72}{100},$$

где 0.72 — поправка на диодраст, связанный с белками плазмы.

Реабсорбция натрия изучалась методом меченых атомов; с этой целью применялся изотоп натрия-24, концентрация которого определялась методом сухих проб. Подсчет импульсов в пробах плазмы и мочи производился на установке В-2. Количество экскретированного натрия рассчитывалось по формуле

$$E_{\text{Na}} = \frac{U_{\text{Na}} \cdot D}{P_{\text{Na}} \cdot \text{Cin} \cdot 0.94},$$

где 0.94 — фактор Доннана—Гибса.

После определения «спонтанного» диуреза в желудок собаки через зонд вводили воду из расчета 50 мл/кг. Через час после водной нагрузки начиналось капельное внутривенное вливание 1.5—2%-го раствора инулина со скоростью 2—3 мл/мин. Для определения эффективного почечного плазматок в раствор инулина (100—150 мл) прибавляли 1—1.5 мл 35%-го раствора диодраста, что обеспечивает его концентрацию в плазме 1—3.5 мг%. Через 30 мин. от начала вливания собирались две 10-минутные порции мочи. Дважды бралась кровь в середине периодов сбора мочи. Для изучения секреторной активности канальцев в раствор инулина добавляли 15—20 мл 35%-го раствора диодраста. Для определения реабсорбции натрия в раствор инулина прибавляли натрий-24 в количестве 100 мкл. В собранных порциях крови и мочи определялась концентрация инулина резорциновым методом (Hubbard, Loomis, 1942) и концентрация диодраста по Уайту и Рольфу (White, Rolf, 1940).

Величины клубочковой фильтрации, эффективного почечного плазматок и максимальной секреции канальцевого эпителия рассчитывались на 1 м² поверхности. После постановки контрольных опытов производилась левосторонняя нефрэктомия. Функция оставшейся почки исследовалась в течение первых 3 дней после операции и далее еженедельно в течение 8 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

После односторонней нефрэктомии функция оставшейся почки претерпевает значительные изменения. У всех собак отмечается увеличение диуреза уже с первого дня после операции до 166—256.5% к исходному уровню. Однако диурез характеризует суммарную выделительную способность.

О состоянии сосудистого аппарата и функции клубочков почки мы судили по эффективному почечному плазматок и величине клубочковой фильтрации.

Динамика изменений эффективного почечного плазматок правой почки до и после левосторонней нефрэктомии представлена на рис. 1, где приведены средние абсолютные цифры (в мл/мин./м²) у собак Цыган, Дамка, Каштанка и Дружок.

Как видно на рис. 1, эффективный почечный плазматок правой почки в исходном состоянии равен в среднем 177.2 мл/мин./м².

После удаления левой почки плазматок правой почки резко возрастает уже в первые 3 дня, достигая 261.5 мл/мин./м², что составляет 147.5% к исходному уровню. В дальнейшем плазматок возрастает, но в меньшей степени: через 2 месяца плазматок равен 278.1, через 4 месяца — 286, через 6 месяцев — 269.1, через 8 месяцев — 313.3 мл/мин./м², что составляет 169% к исходному уровню и 84.9% к дооперационному плазматок у обеих почек.

Изменения величины клубочковой фильтрации правой почки после левосторонней нефрэктомии представлены на рис. 2.

Клубочковая фильтрация правой почки в норме в среднем для всех собак равна 45.7 мл/мин./м². После удаления левой почки в течение первых 3 дней клубочковая фильтрация резко возрастает

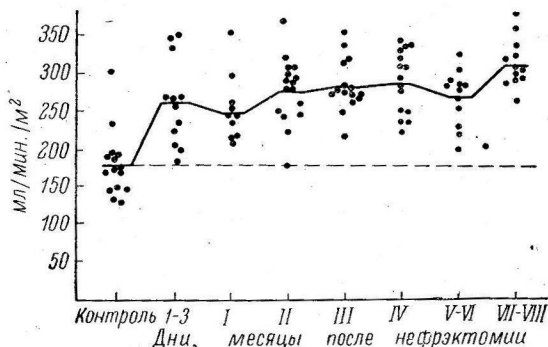


Рис. 1. Эффективный плазматок правой почки в контроле и после левосторонней нефрэктомии.

На всех рисунках — точки — данные отдельных опытов; непрерывная линия — средние данные для каждой группы опытов.

до 61.6 мл/мин./м², что составляет 134.7% к исходному уровню. В течение всего дальнейшего срока наблюдения клубочковая фильтрация изменяется в незначительной степени: через 2 месяца она равна 65.7, через 4 месяца — 61.4, через 6 месяцев — 66.9, через 8 месяцев — 65.8 мл/мин./м², что составляет 141% по сравнению с исходным уровнем и 71.2% к фильтрации обеих почек до операции.

Фильтрационная фракция плазмы определялась отношением клубочковой фильтрации к эффективному почечному плазмотоку, выраженным

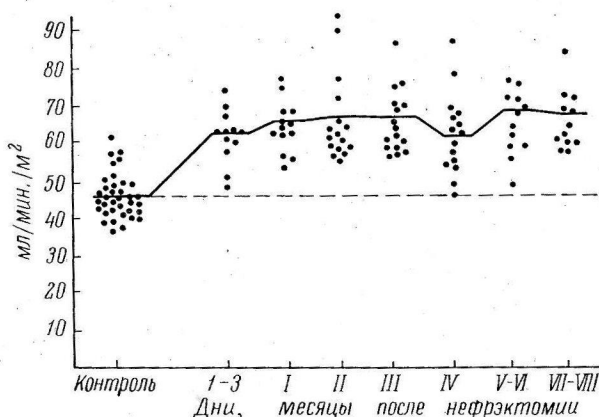


Рис. 2. Клубочковая фильтрация правой почки в контроле и после левосторонней нефрэктомии.

в процентах. В наших опытах величина фильтрационной фракции правой почки в норме у разных животных варьирует в среднем от 17.2 до 29.4% (табл. 1).

Таблица 1

Фильтрационная фракция плазмы правой почки до и после левосторонней нефрэктомии (средние цифры)

Кличка собаки	Контроль	Дни после нефрэктомии			Месяцы после нефрэктомии					
		1	2	3	I	II	III	IV	V-VI	VII-VIII
Цыган	17.2	18.9	18.8	17.4	21.2	20.5	19.2	18.3	21.6	18.8
Дамка	22.1	28.8	27.0	32.1	29.5	21.9	27.2	19.8	22.6	21.6
Каштанка	29.4	22.6	22.6	27.0	25.4	21.1	22.3	25.3	29.1	21.8
Дружок	26.7	29.4	24.8	25.9	28.6	31.8	23.0	20.7	—	—
Среднее . . .	23.8		24.6		26.1	23.8	22.9	21.0	24.4	20.7

После левосторонней нефрэктомии фильтрационная фракция у собаки Цыган в течение всего срока наблюдения остается приблизительно на одном уровне. У собаки Дамка фильтрационная фракция возрастает с первых дней после операции и сохраняется на этом уровне до 3-го месяца, после чего снижается к исходному уровню. У собаки Каштанка, наоборот, фильтрационная фракция несколько снижается в первые дни и месяцы после операции и вновь повышается до исходного уровня в последующее время. Таким образом, фильтрационная фракция может претерпевать некоторые изменения в разные периоды после односторонней нефрэктомии, но эти изменения у разных животных не однотипны. Несмотря на

колебания у отдельных животных, можно считать, что величина фильтрационной фракции после односторонней нефрэктомии существенно не изменяется в течение всего срока наблюдения.

Увеличение эффективного почечного плазмотока и клубочковой фильтрации свидетельствует о расширении кровеносных сосудов оставшейся почки. Постоянство фильтрационной фракции после односторонней не-

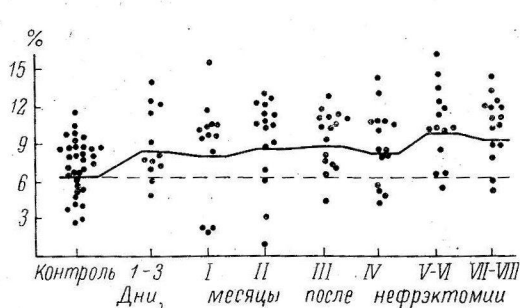


Рис. 3. Экскреция воды правой почкой в контроле и после левосторонней нефрэктомии (в %).

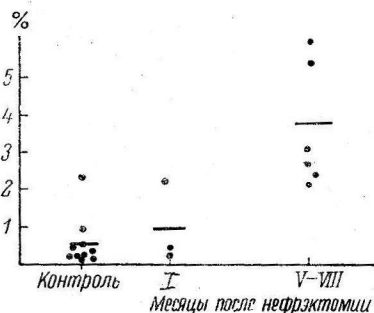


Рис. 4. Экскреция натрия правой почкой в контроле и после левосторонней нефрэктомии (в %).

фрэктомии, по-видимому, говорит о равномерном расширении как приводящей, так и отводящей артериол клубочка.

О состоянии и функции канальцев почки мы судили по реабсорбции воды и натрия и максимальной секреции диодраста. Об изменении реабсорбции воды в канальцах удобно судить по величине процента экскреции

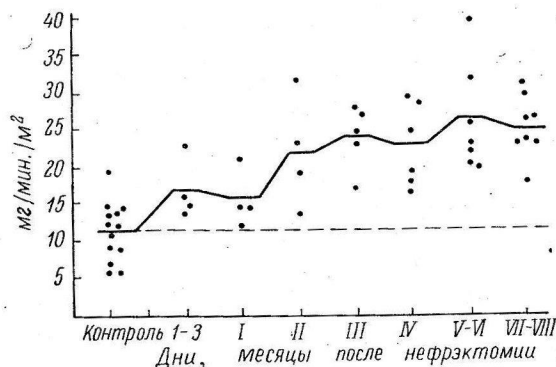


Рис. 5. Максимальная секреция диодраста правой почкой в контроле и после левосторонней нефрэктомии.

воды. Процент экскреции воды правой почкой в норме у собак Цыган, Дамка, Каштанка и Дружок в среднем равен 6.89 (рис. 3).

После левосторонней нефрэктомии процент экскреции воды возрастает уже в первые дни, достигая 9.07. В дальнейшем реабсорбция воды снижается постепенно: через 2 месяца процент экскреции воды равен 9.36, через 4 месяца — 8.83, через 6 месяцев — 10.8, через 8 месяцев — 10.17%. Следовательно, к концу наблюдения экскреция воды возросла в среднем на

3.28% по сравнению с исходным уровнем. Соответственно снизилась реабсорбция воды в канальцах.

На рис. 4 приведены величины экскреции натрия правой почкой у собак Цыган, Дамка, Каштанка и Дружок. В исходном состоянии правая почка выводит от 0.12 до 2.26% профильтровавшегося натрия, в среднем 0.49%. Это соответствует результатам других авторов. По данным Смита (Smith, 1956), в условиях водного диуреза реабсорбируется 98—99% натрия, профильтровавшегося в клубочках. В течение первого месяца после левосторонней нефрэктомии мы не имеем достаточно данных, чтобы говорить об изменении реабсорбции натрия, так как все величины экскреции натрия находятся в пределах амплитуды колебаний контрольных опытов. Через 5—8 месяцев после нефрэктомии процент экскрети-

руемого натрия возрастает до 2.3—5.96%, в среднем до 3.60%. Следовательно, к концу наблюдения экскреция натрия возросла на 3.11% по сравнению с исходным состоянием, что может говорить о снижении реабсорбции натрия.

О состоянии и функции проксимального канальца нефрона мы судили по абсолютной величине максимальной секреции диодраста, так как процесс секреции диодраста в основном протекает в проксимальном сегменте нефрона. На рис. 5 приведены средние абсолютные цифры максимальной секреции диодраста правой почкой (в мг/мин./м²) до и после левосторонней нефрэктомии.

Максимальная секреция диодраста правой почкой в исходном состоянии в среднем равна 11.13 мг/мин./м². Обими почками, по нашим данным, выделяется 21.78 мг/мин./м² диодраста. После удаления левой почки секреция диодраста правой почкой возрастает в первые 3 дня до 16.5 мг/мин./м², что составляет 148.6% к исходному состоянию. На этом уровне (15.08 мг) максимальная секреция диодраста сохраняется в течение 1-го месяца. На 2-м месяце после левосторонней нефрэктомии секреция диодраста правой почкой интенсивно возрастает до 21.43 мг/мин./м². В дальнейшем максимальная секреция продолжает возрастать: через 4 месяца она равна 22.46, через 6 месяцев — 25.63, через 8 месяцев — 24.66 мг/мин./м², т. е. превышает максимальную секрецию обеих почек до операции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ полученных результатов показывает, что уже в первые 3 дня после нефрэктомии диурез, развиваемый оставшейся почкой, возрастает в 1.5—2.5 раза (в среднем до 172.7%). Эффективный почечный плазмоток возрастает до 147.5%, клубочковая фильтрация — до 134.7%, экскреция воды — 132.8%, максимальная секреция диодраста — до 148.6% к исходному уровню. О значительном увеличении диуреза, клубочковой фильтрации и выведения мочевины оставшейся почкой в первые дни после односторонней нефрэктомии сообщают В. Е. Миловидов (1939), Л. А. Матиян (1955), С. С. Полущкина (1959).

Вполне понятно, что за два-три дня компенсаторная гипертрофия оставшейся почки еще не могла развиваться в полной мере. Морфологические исследования свидетельствуют, что в первые 2—3 дня после односторонней нефрэктомии вес оставшейся почки может увеличиться только на 3—4% (Hinman, 1926). Максимальное увеличение веса оставшейся почки наступает через месяц после нефрэктомии (Calafati, Pulin, Fiberio, 1957). Вероятно, возрастание всех показателей функции почки в первые дни после односторонней нефрэктомии является следствием не компенсаторной гипертрофии, а результатом максимального использования резервных функциональных возможностей оставшейся почки под влиянием повышенной нагрузки. Насколько велики резервные функциональные возможности почки, видно из работы Кера (Kerr, 1958), где показано, что при различных функциональных нагрузках клубочковая фильтрация нормальной почки может увеличиваться на 152—187%, а почечный плазмоток — на 202—215%. Кер считает такое увеличение почечного очищения функциональным.

При сопоставлении функции почки в первые дни после нефрэктомии с функцией ее в последующее время видно, что все показатели, характеризующие функцию клубочкового аппарата (почечный плазмоток, клубочковая фильтрация), резко возрастают в первые дни после нефрэктомии. В дальнейшем (по мере развития компенсаторной гипертрофии) эти функции увеличиваются в незначительной степени.

Динамика изменений показателей, определяющих функцию канальцев почки, носит разный характер. Реабсорбция воды также резко снижается в первые дни после нефрэктомии (с 93.11 до 90.93%) и сохраняется

примерно на этом же уровне (89.83%) по мере развития компенсаторной гипертрофии.

По техническим причинам мы не смогли проследить изменение реабсорбции натрия в динамике. Тем не менее в отдаленные сроки после нефрэктомии заметно снижение реабсорбции натрия (с 99.51 до 96.40%). Очевидно, это связано с регуляцией водно-солевого баланса организма. Клубочковая фильтрация оставшейся почки хотя и возрастает, но составляет лишь 71% к фильтрации обеих почек до операции. Животные находятся постоянно на постоянном водно-солевом режиме. Естественно, что в этих условиях экскреция натрия должна возрасти.

Особенно большие изменения в процессе компенсаторной гипертрофии претерпевает максимальная секреция канальцевого эпителия. Максимальная секреция диодраста канальцами прогрессивно возрастает в течение всего срока наблюдения. К концу наблюдения максимальная секреция гипертрофированной почки превышает секреторную способность обеих почек в исходном состоянии, составляя 113.2% к исходному уровню обеих почек.

О резком усилении максимальной секреции канальцев после нефрэктомии сообщают также Малюф с соавторами (Maluf, a. o., 1957).

Необходимо отметить, что увеличение максимальной секреции обусловлено не только усилением кровоснабжения канальцевой части нефрона. В табл. 2 показано постепенное увеличение показателя $\frac{T_{mb}}{C_p}$, что свидетельствует о более значительном возрастании максимальной секреции по сравнению с кровотоком.

Таблица 2

Соотношение максимальной секреции и эффективного плазмотока правой почки до и после левосторонней нефрэктомии

Кличка собаки	Контроль	Месяцы после нефрэктомии					
		I	II	III	IV	V-VI	VII-VIII
Цыган	7.68	4.74	10.66	8.97	9.07	12.29	8.31
Дамка	4.33	8.55	6.21	8.45	5.77	8.55	6.69
Каптанка	5.79	5.29	9.19	6.97	8.37	8.19	8.90
Дружок	5.88	5.93	5.88	10.1	10.1	—	—
Среднее	5.92	6.13	7.73	8.62	8.33	9.68	7.97

Следовательно, увеличение секреторной способности канальцев обусловлено не столько улучшением кровоснабжения канальцевой части нефрона, сколько усилением деятельности ферментных систем канальцевого эпителия.

Сопоставление изменений функции клубочков и канальцев в процессе компенсаторной гипертрофии свидетельствует о более значительном усилении функции канальцев. Такой вывод подтверждается экспериментальными морфологическими исследованиями (Calafati, Pulin, Fiberio 1957).

ВЫВОДЫ

1. После односторонней нефрэктомии изменяется функция всех отделов нефрона оставшейся почки. В процессе развития компенсаторной гипертрофии отмечается более значительное усиление функции канальцев, чем клубочков.

2. Показатели, характеризующие состояние и функцию клубочкового аппарата почки (эффективный почечный плазмоток, клубочковая фильтра-

ция), резко возрастают в первые дни после односторонней нефрэктомии. В процессе развития компенсаторной гипертрофии эти показатели увеличиваются в незначительной степени.

3. Усиление почечного плазмотока и клубочковой фильтрации после односторонней нефрэктомии, вероятно, говорит о расширении кровеносных сосудов оставшейся почки. Постоянство величины фильтрационной фракции в почке, подвергшейся компенсаторной гипертрофии, по-видимому, свидетельствует о равномерном расширении как приводящей, так и отводящей артериол клубочка почки.

4. В оставшейся после нефрэктомии почке снижается реабсорбция воды и натрия, что отражает участие почки в регуляции водно-солевого обмена организма.

5. Особенно большие изменения в процессе компенсаторной гипертрофии претерпевает максимальная секреция канальцевого эпителия, отражающая способность почки выводить из крови чужеродные вещества. Уже через 2 месяца после нефрэктомии максимальная секреция оставшейся почки превышает уровень максимальной секреции обеих почек до операции. Такое усиление секреторной способности канальцевого эпителия зависит не столько от увеличения кровотока через почку, сколько от усиления активности ферментных систем эпителия канальцев.

ЛИТЕРАТУРА

- Вознесенский А. Б. К вопросу о процессах регенерации в частично резецированной почке. СПб., 1894.
- Лебедев А. А., Матер. II Поволжск. конфер. физиолог., биохим., фармаколог., 286, Изд. Казанск. унив., 1961.
- Мартынюк А. Г., Вестн. хир., 4, 10, 1949.
- Матинян Л. А., Изв. АН Арм. ССР, 8, 6, 87, 1955.
- Миловидов В. Е., Урология, 16, 1, 15, 1939.
- Подвысоцкий В. В. Основы общей и экспериментальной патологии. СПб. 1905.
- Полушкина С. С., Арх. патол., 21, 3, 70, 1959.
- Самсонидзе Г. Г., Бюлл. exper. биол. и мед., № 6, 101, 1959.
- Соболев Л. А., Больничн. газ. Боткина, № 15—16, 617; № 18, 777; № 19, 817, 1902.
- Феденков В. И., Бюлл. exper. биол. и мед., № 11, 34, 1959.
- Юрьев П. П., Мед. прибавл. к Морск. сб., сент., 152, окт., 231, 1899.
- Ambard L., Presse med., 34, 100, 1569, 1926.
- Colafati F., A. Pulin, G. Fieberio, Minerva chirurg., 12, 19, 1186, 1957.
- Hinman F., Arch. Surg., 12, 6, 1106, 1926.
- Hubbard R. S., T. A. Loomis, Journ. Biol. Chem., 145, 2, 641, 1942.
- Kincses I., C. Horwath, Orv. hetilap., 101, 12, 407, 1960.
- Kerr W. S., Journ. Urology, 80, 4, 205, 1958.
- Maluf N. S. R., Am. Journ. Physiol., 156, 79, 1949.
- Maluf N. S. R., R. V. Ford, C. S. Spurr, Journ. Urology, 78, 2, 117, 1957.
- White H. L., D. Rolf, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 45, 433, 1940.

Поступило 10 VII 1962

FUNCTION OF THE KIDNEY DURING COMPENSATORY HYPERTROPHY

By V. A. Vasilenko

From the Departments of Operative Surgery and of Pharmacology, Medical Institute, Ivanovo

ГИПЕРТЕРМИЯ У СОБАК И ЕЕ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ВОДНЫХ РЕСУРСОВ ОРГАНИЗМА ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ СРЕДЫ

М. П. Шек

Военно-Медицинская академия им. С. М. Кирова, Ленинград

В литературе имеются указания на различное значение для организма гипертермии, развивающейся при действии внешнего тепла и при выполнении мышечной работы. Ряд авторов (Гиппенрейтер, 1949; Панченко, 1957; Шевелько, 1957, и др.), приходят к мнению, что повышение температуры тела при выполнении мышечной работы является необходимым для полноценного протекания окислительных реакций в деятельных мышцах. Поэтому гипертермия в этих условиях расценивается как биологически целесообразная или «рабочая» гипертермия.

При действии на организм внешнего тепла гипертермия развивается в связи с недостаточностью механизмов терморегуляции и может привести к нарушениям патологического характера.

В настоящей работе была поставлена задача — дать сравнительную оценку гипертермии, развивающейся при изолированном влиянии на собак высокой температуры окружающей среды, мышечной работы и сочетанного действия этих факторов в зависимости от состояния водных ресурсов организма животных.

МЕТОДИКА

Опыты проведены на 3 собаках-самках в трех сериях (всего 188 опытов). В первой серии опытов животные перегревались в тепловой камере при температуре воздуха 45° и относительной влажности 19—23% в течение 70 и 120 мин. Во второй серии опытов собаки выполняли мышечную работу на третбане (бег со скоростью 10—10.5 км/час. в течение 90 мин.) в условиях обычной температуры. В опытах третьей серии животные выполняли мышечную работу при высокой температуре окружающей среды (бег на третбане со скоростью 9—9.5 км/час. в течение 90 мин. при повышении температуры воздуха от 30 до 37°). Во всех трех сериях учитывались весовые потери животных с точностью до ± 50.0 г, количество воды, выпитой собаками во время или после опыта, ректальная температура в течение всего опыта, через каждые 5 мин., и сроки появления тепловой одышки.

Измерение ректальной температуры производилось с точностью до 0.05° посредством медь—константановой термопары с зеркальным гальванометром.

В каждой из серий изучалось влияние на развитие гипертермии в основном двух водных режимов: собаки лишались питья воды во время опыта и пили ее после него (контрольные опыты); животным представлялась возможность пить через каждые 30 мин. во время опыта.

В некоторых опытах водный режим при перегревании не регламентировался и собаки имели возможность пить по мере возникновения жажды. Кроме того ставились эксперименты с мнимым питьем через каждые 30 мин. во время опыта.

В опытах с мышечной работой в обычных условиях исследовалось также влияние мнимого питья и предварительного введения воды в желудок собак на развитие гипертермии.

Для опытов с мнимым питьем и предварительным введением воды у 2 собак были наложены фистулы желудка.

При натуральном и мнимом питьем температура воды была обычно 15 — 17° . В опытах с предварительным введением воды в желудок последняя подогревалась до температуры тела животных. Данные о весовых потерях и восполнения их питьем воды, полученные в настоящей работе, опубликованы ранее (Шек, 1961).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В первой серии проведено 78 опытов на 2 собаках. Во всех опытах, когда животные подвергались действию высокой температуры окружающей среды и лишались при этом воды, прирост и абсолютное повышение ректальной температуры были большими, чем когда организм животного тем или иным способом обеспечивался водой.

В последнем случае изменения ректальной температуры зависели от применявшегося водного режима.

Различия в приросте ректальной температуры при перегревании животных, обусловленные разными водными режимами, представлены в табл. 1, где приводятся результаты только тех опытов, в которых пол-

Таблица 1

Влияние водного режима на прирост ректальной температуры при перегревании собак

Водный режим	Найда			Резвая		
	количество опытов	прирост температуры (в °C)		количество опытов	прирост температуры (в °C)	
		в среднем	пределы колебаний		в среднем	пределы колебаний
Питье после опыта	6	2.54	2.25—3.0	5	2.23	2.0—2.5
Питье через 30 мин.	6	1.7	1.45—1.95	4	1.78	1.5—2.2
Мнимое питье	6	1.7	1.65—1.9	5	1.75	1.55—2.15
Питье не ограничено . . .	3	2.2	1.95—2.3	3	2.0	1.65—2.45

ностью соблюдены одинаковые условия в отношении температуры тепловой камеры и длительности перегрева животных.

Анализ данных, приведенных в табл. 1, позволяет сделать заключение, что при одинаковых условиях перегрева животных наибольшая за-

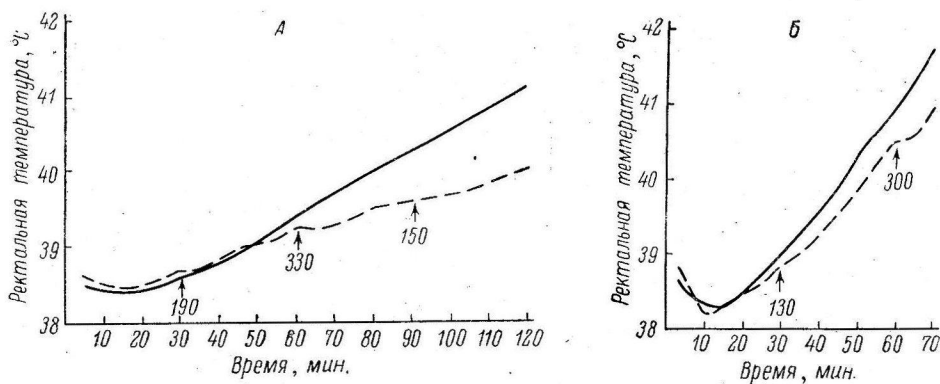


Рис. 1. Кривые повышения ректальной температуры при перегревании у собак Найды (А) и Резвой (Б).

Сплошная линия — без питья воды; штриховая линия — вода через каждые 30 мин. Стрелки — время питья; цифры — количество выпитой воды (в мл).

держка в развитии гипертермии наблюдается при натуральном питье воды дробными порциями.

Мнимое питье (по средним данным) сопровождается таким же влиянием на прирост ректальной температуры, как и натуральное дробное питье воды.

На рис. 1, А, Б сравниваются кривые повышения ректальной температуры во время перегрева собак, которые в одном случае лишались воды, в другом животные пили в течение опыта через каждые 30 мин.

При рассмотрении представленных на рис. 1 кривых можно отметить, что после каждого приема воды наблюдается кратковременная задержка в нарастании ректальной температуры.

На рис. 1, А видно, что к концу двухчасового пребывания собаки в тепловой камере повышение ее ректальной температуры после трехкрат-

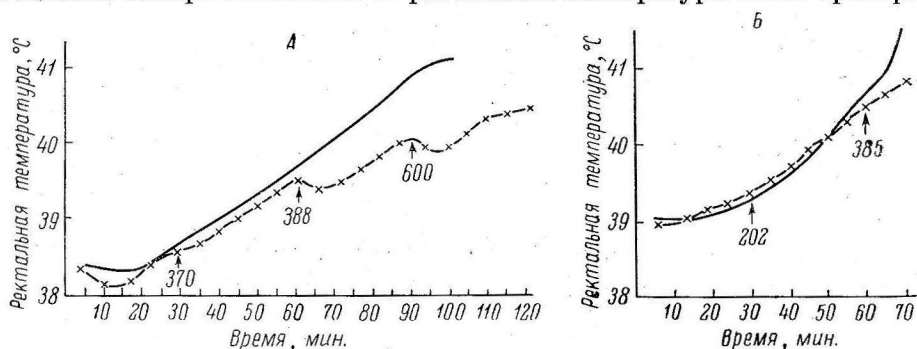


Рис. 2. Кривые повышения ректальной температуры при перегревании у собак Найды (А) и Резвой (Б).

Штриховая линия — мнимое питье через каждые 30 мин.
Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

ного питья воды оказалось меньшим по сравнению с контрольным опытом, в котором животное лишалось воды во время перегревания. Такая же закономерность, но менее выраженная, была получена у другой собаки после 2 приемов воды во время перегревания (рис. 1, Б).

В опытах с мнимым питьем во время перегревания были получены данные о влиянии рецепторов начальной части пищеварительного тракта на характер развития гипертермии (рис. 2).

Как видно из представленных на рис. 2 кривых, мнимое питье также оказывает задерживающее влияние на развитие гипертермии, хотя в этом случае выпиваемая вода быстро выливалась через фистулу желудка и водные ресурсы организма не менялись.

Во второй серии (70 опытов на 2 собаках) было исследовано влияние дробного питья и введения воды в желудок на прирост ректальной температуры при мышечной работе (табл. 2).

Таблица 2

Влияние водного режима на прирост ректальной температуры при мышечной работе собак

Водный режим	Резвая			Волчиха		
	количество опытов	прирост температуры (в °С)		количество опытов	прирост температуры (в °С)	
		в среднем	пределы колебаний		в среднем	пределы колебаний
Питье после опыта . . .	14	1.3	1.0—2.15	6	1.2	0.45—1.7
Питье через 30 мин. . . .	12	1.2	0.85—1.7	6	1.3	0.65—1.85
Предварительное введение воды в желудок собаки	7	1.1	1.0—1.35	—	—	—

Примечание. В таблицу включены опыты, поставленные в одинаковых условиях в отношении тяжести мышечной нагрузки.

Результаты экспериментов, представленные в табл. 2, показывают, что питье воды во время мышечной работы не оказывает закономерного влияния на прирост ректальной температуры.

Так, из 12 опытов, в которых собака Резвая пила воду дробными порциями, в 6 наблюдался меньший прирост ректальной температуры (в среднем на 0.22°) по сравнению с приростом в опытах с лишением собак воды. В 2 случаях ректальная температура оставалась на одинаковом уровне и в 4 — прирост оказался большим (в среднем на 0.18°), чем в контрольных опытах. Опыты с предварительным введением воды в желудок также сопровождались незначительным снижением или повышением ректальной

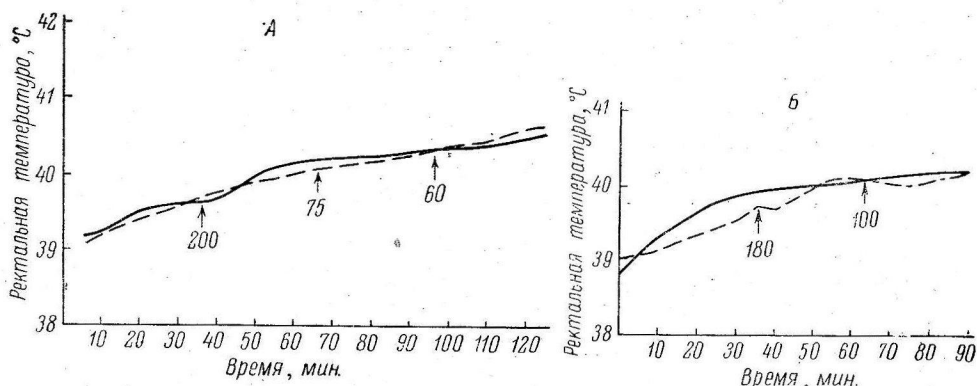


Рис. 3. Кривые повышения ректальной температуры при мышечной работе у собак Резвой (А) и Волчихи (Б).

Обозначения те же, что и на рис. 1.

температуры по сравнению с уровнем, наблюдаемым у собак при выполнении мышечной работы без питья воды.

Сравнение кривых, представленных на рис. 3, А и Б, показывает, что питье воды во время опыта при мышечной работе особого влияния на нарастание ректальной температуры не оказывает.

В серии опытов с мышечной работой в условиях высокой температуры окружающей среды на 2 собаках проведено 40 экспериментов.

Из данных, представленных в табл. 3, следует, что питье воды во время выполнения мышечной работы при высокой температуре среды практически не вело к снижению ректальной температуры.

В этом случае, как и при мышечной работе в обычных температурных условиях, восполнение водных потерь организма во время опыта не оказывает заметного влияния на тепловой баланс животных.

Особенности развития гипертермии при перегревании, мышечной работе и совместном влиянии на животных этих факторов можно отметить при сопоставлении динамики повышения ректальной температуры в опытах без приема собаками воды (рис. 4).

Рассмотрение кривых, представленных на рис. 4, показывает, что при действии на животных внешнего тепла ректальная температура вначале несколько снижается, а затем неуклонно и круто нарастает до конца перегревания. Выполнение мышечной работы с самого ее начала сопровождается заметным повышением температуры тела собаки. По мере продолжения работы подъем температуры замедляется, имея тенденцию к стабилизации на уровне, близком к постоянному.

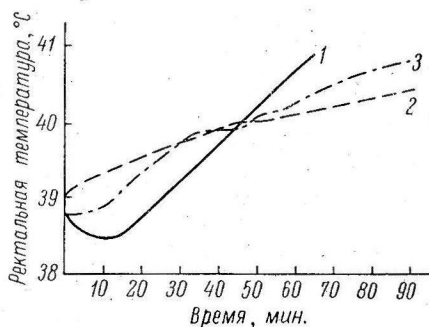


Рис. 4. Кривые повышения ректальной температуры у собаки Резвой.

1 — при перегревании; 2 — при мышечной работе; 3 — при мышечной работе в условиях высокой температуры среды.

Таблица 3

Влияние водного режима на прирост ректальной температуры при мышечной работе в условиях высокой температуры окружающей среды

Водный режим	Резвая			Волчиха		
	количество опытов	прирост температуры (в ° С)		количество опытов	прирост температуры (в ° С)	
		в среднем	пределы колебаний		в среднем	пределы колебаний
Питье после опыта	9	1.9	1.5—2.4	8	1.84	1.6—2.0
Питье через 30 мин. . . .	9	1.85	1.4—2.35	8	1.82	1.35—2.35

Для мышечной работы в условиях высокой внешней температуры среды характерна кривая ректальной температуры, занимающая среднее положение. В данном случае имеется налицо некоторая задержка подъема температуры в начале опыта и последующее менее выраженное ее повышение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показывают, что скорость нарушения теплового баланса при перегревании зависит от состояния водных ресурсов организма животных.

Прием воды во время перегревания оказывает более заметное задерживающее действие на развитие гипертермии, чем при мышечной работе в условиях обычной или высокой температуры окружающей среды.

Можно предполагать, что влияние выпиваемой воды на тепловое равновесие организма животных в указанных выше условиях складывается из физического и физиологического компонентов.

Физический компонент заключается в охлаждающем действии воды на начальную часть пищеварительного тракта и желудка животных, а физиологический, по-видимому, в рефлекторном повышении теплоотдачи.

В литературе имеются указания, что питье воды является раздражителем, за которым следует сложнорефлекторный ответ организма (Быков, Слоном, 1949). Установлено рефлекторное влияние питья воды на диурез, состояние крови и гидрофильность тканей (Чукин, 1949; Падучева, 1954; Берхин, 1957; Прошина, 1957, и др.), а также на устойчивость собак к действию внешнего тепла (Михалева, 1948).

Отсутствие заметного влияния приема воды на развитие гипертермии при выполнении мышечной работы, очевидно, можно объяснить, исходя из представления А. Д. Слонома (1952) о том, что всякая более или менее значительная мышечная работа сигнализирует в ц. н. с. о предстоящей гипертермии организма. Эта сигнализация служит препятствием для действия раздражителей внешней среды на процессы терморегуляции.

Различия в характере повышения ректальной температуры при перегревании, вызванном внешними условиями, при выполнении мышечной работы и сочетанном влиянии на организм этих факторов, по-видимому, связаны с разным происхождением и физиологическим значением для организма гипертермии, развивающейся в каждом из указанных случаев.

При пребывании в условиях высокой температуры гипертермия развивается под действием внешнего тепла при одновременном снижении теплопродукции организма. В этом случае гипертермия непрерывно нарастает и не имеет тенденции к стабилизации. В основе такого развития гипертермии, очевидно, лежат возрастающие затруднения в теплоотдаче, которые, возможно, связаны с нарушениями в кровообращении.

При мышечной работе гипертермия связана с резким ростом теплопродукции, обусловленной усилением окислительных процессов. Однако известно, что при выполнении мышечной работы средней интенсивности окислительные процессы возрастают до определенного предела и в дальнейшем держатся приблизительно на одинаковом, но повышенном уровне. Следовательно, и теплопродукция при мышечной работе, достигнув определенной величины, также будет в дальнейшем постоянной.

По-видимому, отражением этого процесса и является наблюдавшийся нами ход повышения ректальной температуры, когда первоначальный ее крутой подъем сменяется по мере продолжения работы более или менее постоянным уровнем.

Гипертермия при мышечной работе в условиях высокой температуры среды, вероятно, является результатом увеличения теплопродукции и влияния внешнего тепла. Поэтому кривая нарастания ректальной температуры в этих условиях отражает результат суммарного действия упомянутых факторов.

Таким образом, наши данные о стабилизации ректальной температуры животных по мере выполнения ими мышечной работы на относительно постоянном, но повышенном уровне, и отсутствие заметного влияния на нее питья воды, очевидно, могут служить подтверждением того, что гипертермия при мышечной работе является физиологически необходимой и в известных пределах независима от температурных влияний внешней среды.

ЛИТЕРАТУРА

- Берхин Е. Б., Физиолог. журн. СССР, 43, № 8, 785, 1957.
Быков К. М., А. Д. Слоним. В кн.: Опыт изучения регуляции физиологических функций в естественных условиях существования организма, 5. М., 1949.
Гиппенрейтер Б. С., Уч. зап. Гос. центр. инст. физ. культ., 3, 98, 1949.
Михалева О. А., Физиолог. журн. СССР, 34, № 6, 681, 1948.
Падучева А. А., Бюлл. exper. биол. и мед., 37, № 8, 24, 1954.
Панченко М. П. О температурных сдвигах в организме при мышечной работе в различных условиях. Дисс. Л., 1957.
Пронина Н. Н. К вопросу о механизме регуляции водного обмена. Автореф. дисс., 1957.
Слоним А. Д. Животная теплота и ее регуляция в организме млекопитающих. Изд. АН СССР, М.—Л., 1952.
Чукин К. А. В кн.: Опыт изучения регуляции физиологических функций в естественных условиях существования организма, 197. М., 1949.
Шевелько Е. А. В кн.: Физиологические механизмы лихорадочной реакции, 47. Л., 1947.
Шек М. П., Физиолог. журн. СССР, 47, № 5, 612, 1961.

Поступило 19 I 1962

HYPERTHERMIA IN DOGS, AS INFLUENCED BY AVAILABLE BODILY WATER DURING MUSCLE EXERCISE AT HIGH ENVIRONMENTAL TEMPERATURE

By M. P. Shek

Leningrad

РОЛЬ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ В РЕТИКУЛЯРНОМ
ОБЛЕГЧЕНИИ ОТВЕТОВ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

С. П. Нарикашвили, Д. В. Каджая и Э. С. Мониава

Институт физиологии АН Грузинской ССР, Тбилиси

В ряде работ (Dumont, Dell, 1958, 1960; Bremer, Stoupel, 1959; Нарикашвили, Мониава, Каджая, 1960; Steriade, Demetrescu, 1960; Мониава, Каджая, Нарикашвили, 1961; Нарикашвили, Мониава, Каджая, Бутхузи, 1962) установлено, что под влиянием возбуждения ретикулярной формации (РФ) корковые ответы, вызванные электрическим раздражением зрительного пути, а также ответы на световые вспышки, следующие с известной частотой, значительно облегчаются. Наблюдается увеличение амплитуды ответов, они возникают более регулярно и протекают быстрее, благодаря чему кора может воспроизводить более частые ритмы ответов (усвоенные ритма). При хорошем состоянии препарата эти признаки облегчения корковых ответов обнаруживаются одновременно. Однако в зависимости от состояния препарата какой-либо из перечисленных показателей облегчения может отсутствовать. По нашим наблюдениям (Нарикашвили и соавторы, 1962), легче и раньше всего проявляются действия ретикулярных импульсов на регулярность возникновения ответов и усвоенные ритма (Зислина, 1960; Зислина, Новикова, 1962).

Облегчающее влияние ретикулярной формации, которое имеет прямое отношение к формированию ощущения и восприятия (Нарикашвили, 1962), обычно наблюдается в течение всего времени раздражения, а также длительное время после его прекращения. Однако в некоторых случаях, особенно к концу опыта, когда состояние коры ухудшается (охлаждение или подсыхание ее), облегчение обнаруживается лишь на короткое время или вовсе не проявляется. Это побудило нас специально изучить значение нормального функционирования коры в ретикулярном облегчении ответов зрительной системы. Можно было думать, что в случае афферентного возбуждения РФ облегчение корковых ответов наступает не только под влиянием непосредственного возбуждения ее афферентными импульсами (через коллатерали проводящих путей на уровне ствола), но и вторично, под влиянием обратных кортикофугальных импульсов.

Мы полагали, что вторичная кортикофугальная активация РФ должна иметь значение в сохранении облегчения как во время, так и после раздражения, вызывающего активацию РФ (Каджая, Мониава, Нарикашвили, 1961).

МЕТОДИКА

Опыты проводились на 40 кураризованных (*d*-тубокурарин) кошках без наркоза. Потенциалы зрительной коры, возникающие в ответ на электрическое раздражение наружного коленного тела (2—6 в, 0,2—0,5 мсек.), отводились от обнаженной поверхности мозга биполярно. Возбуждение РФ вызывалось электрическим раздражением кожи передних лапок (5—10 в, 10—50 в 1 сек., 1 мсек.) или непосредственным электрическим раздражением (3—6 в, 100—200 в 1 сек., 0,2—0,5 мсек.). На фоне редких или частых раздражений наружного коленного тела (или зрительной хиазмы и тракта) на короткое время добавлялось электрическое раздражение кожи передней лапы или самой РФ. После повторного наблюдения облегчения корковых ответов производилось выключение разных областей коры. С этой целью в разных опытах применялось: охлаждение (льдом или хлорэтилом), термокоагуляция пияльных сосудов, отравление 60%-м раствором нембутала или хирургическое иссечение. После этого в течение дли-

тельного времени (5—6 часов) проводилось наблюдение ретикулярного облегчения корковых ответов. Степень депрессии активности выключаемой области коры проверялась периодической регистрацией «спонтанной» и вызванной активности. Только при полном прекращении «спонтанной» активности и значительном уменьшении амплитуды ответных потенциалов можно было ожидать полного выключения кортикофугального влияния.

Регистрация производилась на шлейфном осциллографе «Альвар».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде чем перейти к описанию полученных результатов, необходимо оценить применявшиеся методы выключения деятельности коры. Охлаждение коры имеет то преимущество, что изменения, им вызванные, обратимы. После прекращения охлаждения как «спонтанная», так и вызванная активность охлажденного участка восстанавливаются почти полностью. Однако охлаждение связано с рядом нежелательных последствий. Так, если охлаждение незначительно, то ответы коры возрастают в амплитуде, что указывает не на снижение активности корковых элементов, а, наоборот, на ее усиление. Эта степень охлаждения не может быть применена для выключения коры (точных измерений степени охлаждения мы не производили). Если же охлаждение доводится до полного прекращения не только «спонтанной», но и вызванной активности (что требовалось в наших опытах для полного выключения кортикофугальных импульсов), тогда часто возникает судорожная активность мешающая наблюдениям.

Отравление путем прикладывания фильтровальной бумаги или ватки с раствором нембутала к поверхности коры имеет то же преимущество, что и охлаждение. Оба способа можно использовать для выключения ограниченных участков коры. Когда же раствор нембутала наносится на большие области коры, то с течением времени нембутал всасывается и попадает в общий кровоток, что обуславливает общее наркотическое действие. Если учесть высокую чувствительность РФ к барбитуратам, то уменьшение ее облегчающего действия может происходить не вследствие выключения коры, а в результате наркотического снижения активности самой РФ. О попадании нембутала в общий кровоток при длительном воздействии говорит возникновение слабых вспышек веретен во всех областях коры.

Экстирпация коры и термокоагуляция сосудов, как бы осторожно они не производились, часто сопровождаются нарушением кровоснабжения и депрессией активности оставшихся областей коры.

Выключение корковой активности путем вызова распространяющейся депрессии Леао (Буреш, Бурешова, 1960; Bures, Buresova, 1960) не применялось, ввиду неопределенности механизма ее происхождения и трудности получения этого явления у кошек. По этой же причине мы не могли использовать постконвульсивную депрессию корковой активности, вызванную электрическим раздражением коры (Нарикашвили, Каджая, 1962). Описанные затруднения заставляли нас многократно повторять опыты и выжидать длительное время после той или другой манипуляции на коре, улавливая подходящие периоды, которые не осложнялись побочными явлениями.

Влияние выключения сенсо-моторной коры

Экстирпация. В этой серии опытов активация РФ производилась электрическим раздражением кожи передних лап животного. Подбиралась сила раздражения кожи, которая давала хорошо выраженное облегчение ответов зрительной коры на раздражение наружного коленного тела. Обычно при неизменной силе и продолжительности раздражения одной и другой передних лап получалось одинаковой величины и продолжительности ретикулярное облегчение ответов зрительной коры. Затем удалялась сенсо-моторная кора одного полушария вместе с областью

вокруг *s. cruciatus*. После этого через различное время (от 30 мин. до 6 часов) проверялось влияние раздражения одной и другой конечности на ответы зрительной коры. Если в облегчении ответов зрительной системы имеет значение кортикофугальное возбуждение РФ, то в ответ на раздражение кожи той конечности, корковое представительство которой было экстирпировано, облегчение ответов должно было измениться. Контролем служило раздражение кожи другой конечности, эффекты которого не должны были измениться. Данные, более или менее свободные от отмеченных выше осложняющих моментов, были получены только в 7 опытах из 15.

Результаты одного из таких опытов представлены на рис. 1.

Ретикулярное облегчение корковых ответов лучше проявлялось при частом раздражении наружного коленчатого тела, поэтому последнее раздражалось с частотой 10—11 в 1 сек. До экстирпации сенсо-моторной коры левой гемисферы испытывается влияние раздражения кожи правой (А) и левой (Б) передних лап. Раздражения кожи обеих конечностей вызывают почти одинаковое возрастание амплитуды ответов зрительной коры левой гемисферы. Осциллограммы В и Г записаны, через 30 мин. после экстирпации области коры вокруг *s. cruciatus*.

Общее состояние препарата и, в частности, коры ухудшилось. На это указывает изменение характера ответов, которые теперь отражают скорее возбуждение пресинаптических окончаний, чем постсинаптическую активацию корковых нейронов. Так, на рис. 1, Г совершенно отсутствуют медленные компоненты ответов, отражающие постсинаптическую деятельность корковых элементов, а ответы сомато-сенсорной коры контралатеральной (правой) гемисферы заметно ослаблены. Однако, несмотря на ухудшение состояния мозга, обнаруживается заметная разница в облегчении ответов при раздражении кожи одной и другой лап. Раздражение кожи левой лапы (корковая проекция сохранена) вызывает увеличение амплитуды ответов с появлением нескольких отрицательных медленных волн, указывающих на активацию корковых элементов (рис. 1, Г). Раздражение же кожи правой лапы (корковая проекция которой экстирпирована) совершенно не меняет ответы зрительной коры (рис. 1, В). Последний факт свидетельствует о том, что при ухудшении состояния головного мозга, в том числе и РФ, одно коллатеральное воздействие на уровне ствола не в состоянии возбудить РФ в такой степени, чтобы она могла вызвать облегчение корковых нейронов. С течением времени влияние операционной травмы постепенно ослабевает. Амплитуда ответов правой сомато-сенсорной коры возрастает почти до первоначальной величины (рис. 1, Е). Полученные в этих условиях данные, видимо, более приближаются к тому, что может иметь место в нормальных условиях существования организма. Через 3 часа после экстирпации при раздражении кожи правой лапы облегчение ответов наблюдается только на короткое время в начале раздражения (рис. 1, Д), тогда как при раздражении кожи левой лапы ответы облегчены в течение всего периода раздражения (рис. 1, Е).

Значит, при исключении кортикофугальных импульсов облегчение в результате кожного раздражения обнаруживается только на короткое время. Это происходит благодаря возбуждению РФ через коллатерали соматического афферентного пути на уровне ствола головного мозга. Но когда одновременно возбуждается соответствующая проекционная зона коры, то облегчение может продолжаться в течение всего времени раздражения кожи и после прекращения его. Можно было бы предположить, что коллатеральное возбуждение РФ и ее влияние на кору временно, а более длительное облегчение обусловлено кортикофугальным возбуждением последней; видимо, это не совсем так. Вероятнее, что возбуждение РФ через коллатерали может продолжаться длительное время (ограниченное развитием «утомления»), а возникающие попутно с этим кортикофугальные импульсы могут повышением или понижением возбудимости ретикулярных нейронов усилить или ослабить коллатеральное возбуждение РФ. Иначе говоря, длительная активация РФ обусловлена не двойным возбуждением (сперва коллатеральными импульсами, а затем кортикофугальными), а непрерывной активацией со стороны коллатералей. Кортикофугальные импульсы поддерживают или

тормозят, т. е. регулируют деятельность нейронов РФ. То или другое влияние кортикофугальных импульсов, надо полагать, обусловлено степенью возбуждения самой РФ. В нашем случае из-за ухудшения состояния головного мозга и падения возбудимости РФ коллатеральное возбуждение кратко временно. Однако это состояние оказалось

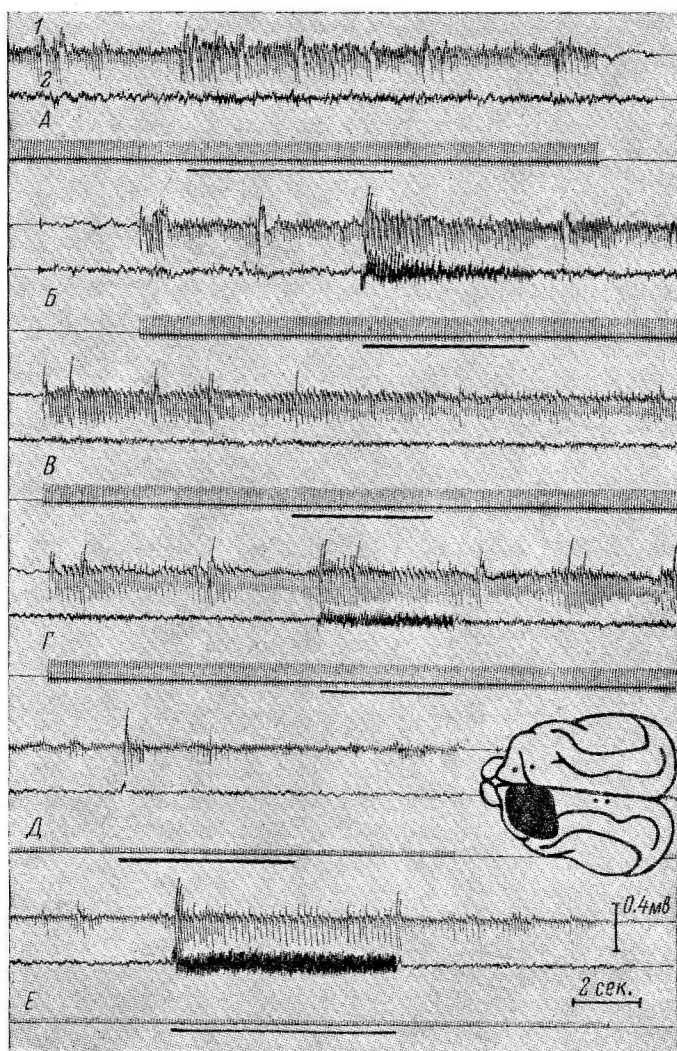


Рис. 1. Влияние экстирпации сенсо-моторной коры одного полушария на ретикулярное облегчение ответов зрительной коры.

Сверху вниз: потенциалы средней латеральной извилины *левого* полушария (1), сомато-сенсорной коры *правого* полушария (2); отметка раздражения *левого* наружного коленного тела; отметка раздражения *кожи* правой или *левой* передних лап (сплошная линия). А, Б — до, В, Г — через 30 мин., Д, Е — через 3 часа после экстирпации сенсо-моторной области *левого* полушария (см. схему мозга). Раздражения *кожи* правой (А, В, Д) и *левой* (Б, Г, Е) лап. Наружное коленное тело раздражается при напряжении 3 в, а кожа — 10 в (20 в 1 сек.).

наиболее благоприятным для выявления значения кортикофугальных импульсов. Последние, повышая уровень возбудимости ретикулярных нейронов, значительно увеличивают продолжительность коллатерального возбуждения РФ (рис. 1, Е).

Разное влияние раздражения *кожи* одной и другой конечности после экстирпации сенсо-моторной коры одного полушария сказывается и на усвоении ритма. Если на препарате с интактной нервной системой подо-

брать частоту раздражения наружного коленчатого тела, при которой в коре возникают ответы через одно или два раздражения (или ответы на каждое раздражение, но различной амплитуды), а затем на некоторое время добавить раздражение кожи одной или другой лапы, то наступает усвоение ритма (ответы коры равной амплитуды возникают на каждое электрическое раздражение зрительного пути). Если продолжать раздражение кожи (или РФ), то через некоторое время усвоение ритма нарушается, кора вновь начинает продуцировать ответы разной амплитуды. Продол-

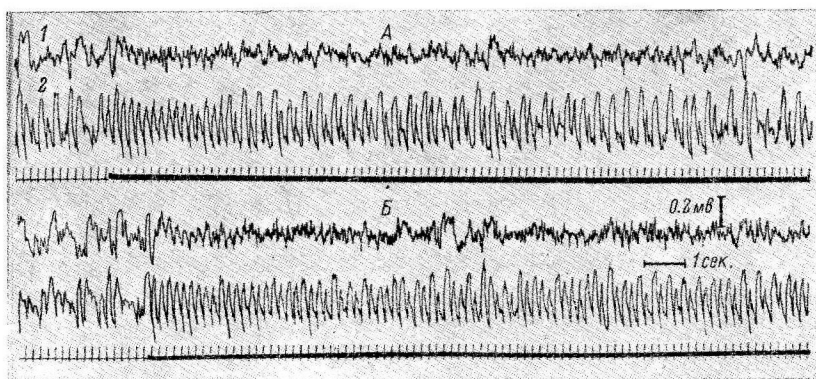


Рис. 2. Продолжительность сохранения усвоения ритма при раздражении кожи правой и левой лап после экстирпации сенсо-моторной коры одного полушария.

Сверху вниз: ответные потенциалы задней супрасильвиевой (1), средней латеральной (2) извилин левого полушария, возникающие на раздражение гомолатерального наружного коленчатого тела (4 в, 0.2 мсек., 6 в 1 сек.). Сплошной линией на сигнальных черточках раздражения наружного коленчатого тела отмечается электрическое раздражение кожи правой (А) и левой (Б) лап (8 в, 50 в 1 сек.). Подробности в тексте.

жительность усвоения на препарате с интактной нервной системой при раздражении обеих лап бывает почти одинаковой. Однако после экстирпации сенсо-моторной коры одного полушария продолжительность и выраженность усвоения, вызванной раздражением кожи одной или другой лапы, бывает разной. На рис. 2 приводится один из таких опытов. Ответные потенциалы первичной и вторичной зрительных зон коры левого полушария записаны через 3.5 часа после экстирпации гомолатеральной сенсо-моторной коры. Одной и той же силой длительное время раздражается кожа правой и левой лап, корковая проекция которой сохранена. В обоих случаях до раздражения кожи амплитуда ответов коры не одинакова. При раздражении кожи амплитуда ответов выравнивается (особенно в первичной зрительной зоне). Состояние усвоения ритма сохраняется на более длительное время при раздражении кожи левой лапы, т. е. той, корковая проекция которой сохранена. Так, при раздражении правой лапы колебания амплитуды ответов зрительной коры начинаются после 11—12-го ответа от начала раздражения кожи, а при раздражении левой лапы — после 23—24-го.

Охлаждение. Опыты с охлаждением сенсо-моторной коры, ввиду возможности восстановления активности корковых элементов, производились при раздражении кожи только контралатеральной конечности. Результаты одного из таких опытов приведены на рис. 3.

После охлаждения как «спонтанная», так и ответная активность охлажденной сенсо-моторной коры убывает почти до полного прекращения (рис. 3, 3). Облегчающее действие раздражения кожи на ответы зрительной коры также ослабляет до полного прекращения (рис. 3, Ж, 3). Интересно отметить, что за 2 мин. до полного прекращения облегчающего

действия некоторое увеличение амплитуды 3—4 ответов наблюдается только в самом начале кожного раздражения (рис. 3, *Е*). Видимо, и здесь мы имеем проявление только коллатерального возбуждения РФ, которое

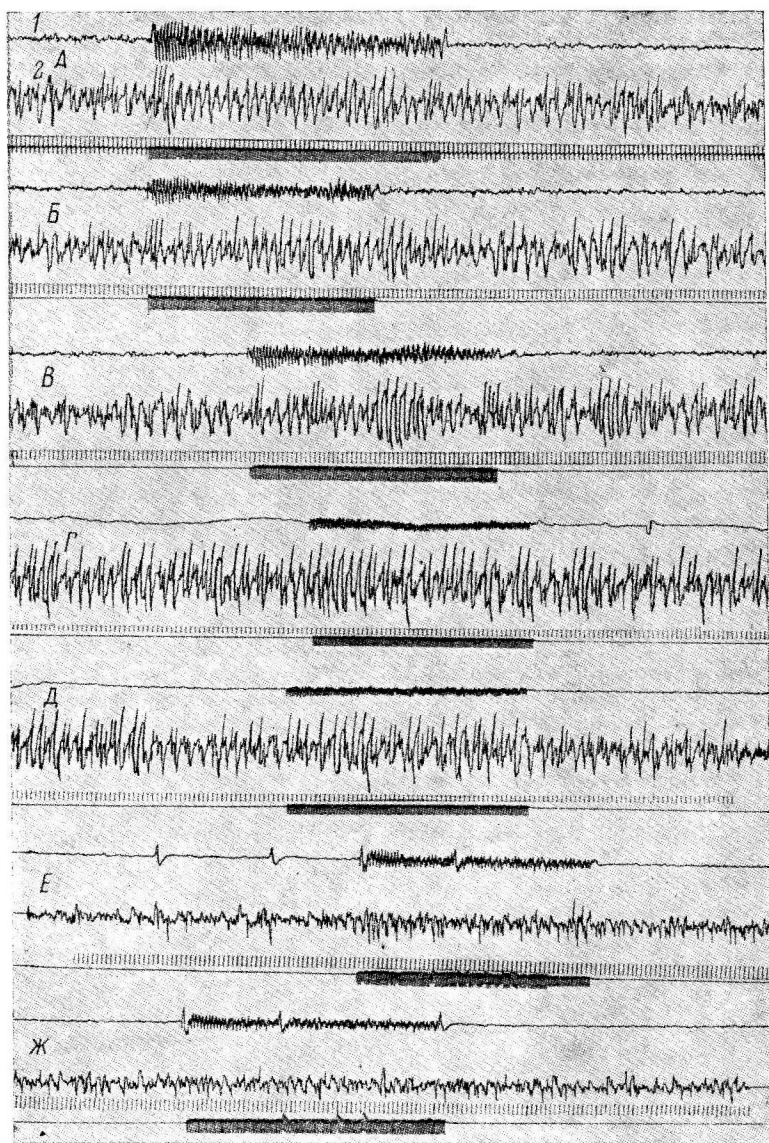


Рис. 3. Влияние охлаждения сенсо-моторной коры левого полушария на ретикулярное облегчение ответов гомолатеральной зрительной коры.

Сверху вниз: потенциалы сомато-сенсорной области (1), средней—латеральной извилины левого полушария (2); отметки раздражения левого наружного коленного тела (5 в, 8—9 в 1 сек., 0.5 мсек.); отметка раздражения правой передней лапы (10 в, 25 в 1 сек., 1 мсек.). А — до охлаждения левой сенсо-моторной коры; Б — сейчас же после прекращения 2-минутного охлаждения. Следующие снимки производились через каждые 2 мин. В — охлаждение сенсо-моторной коры прекращается; И — через 10 мин. после начала согревания. Следующие осциллограммы (К—О) записывались через каждые 5 мин. Подробности в тексте.

без поддержки со стороны коры длится короткое время. Ответы зрительной коры (независимо от раздражения кожи) в связи с охлаждением сенсо-моторной коры сперва увеличиваются в амплитуде (рис. 3, *Г*, *Д*), а затем

уменьшаются. Причиной этого могла быть некоторая степень охлаждения средней латеральной извилины, хотя против этого применялись все возможные меры. О такой возможности говорит тот факт, что первичные ответы охлаждаемой области коры в начале обычно увеличиваются в амплитуде. Однако не исключено, что охлаждением сенсо-моторной коры мы лишаем зрительную кору притока импульсов (через различные пути), регулирующих синхронность работы ее нейронов. В пользу этого сви-

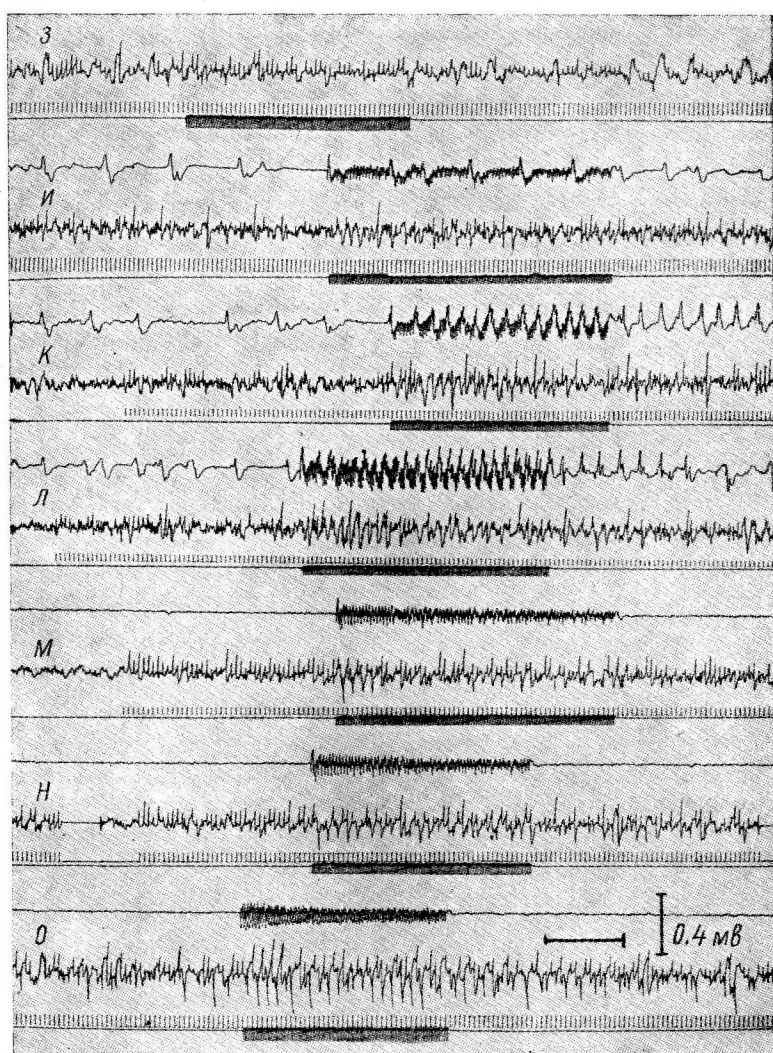


Рис. 3 (продолжение).

детельствуют опыты с экстирпацией сенсо-моторной коры, когда вскоре после операции амплитуда ответов зрительной коры, записанных до раздражения кожи, также возрастает (рис. 1, В, Г). Через некоторое время (разное при охлаждении и экстирпации) ответная активность зрительной коры начинает падать (рис. 1, Д, Е; рис. 3, Е, Ж, З-К). Видимо, изменения сенсо-моторной ответной активности зрительной коры при выключении сенсо-моторной области скорее связаны с нарушением взаимодействия между ними, чем с сопутствующим охлаждением или повреждением зрительной коры.

После согревания мозга ответная активность сенсо-моторной коры и облегчающее действие кожного раздражения восстанавливается почти до исходного уровня (рис. 3, *И—О*). Во время восстановления возникают судорожные разряды сенсо-моторной коры (рис. 3, *И—Л* и рис. 4), которые усиливаются и учащаются при кожном раздражении.

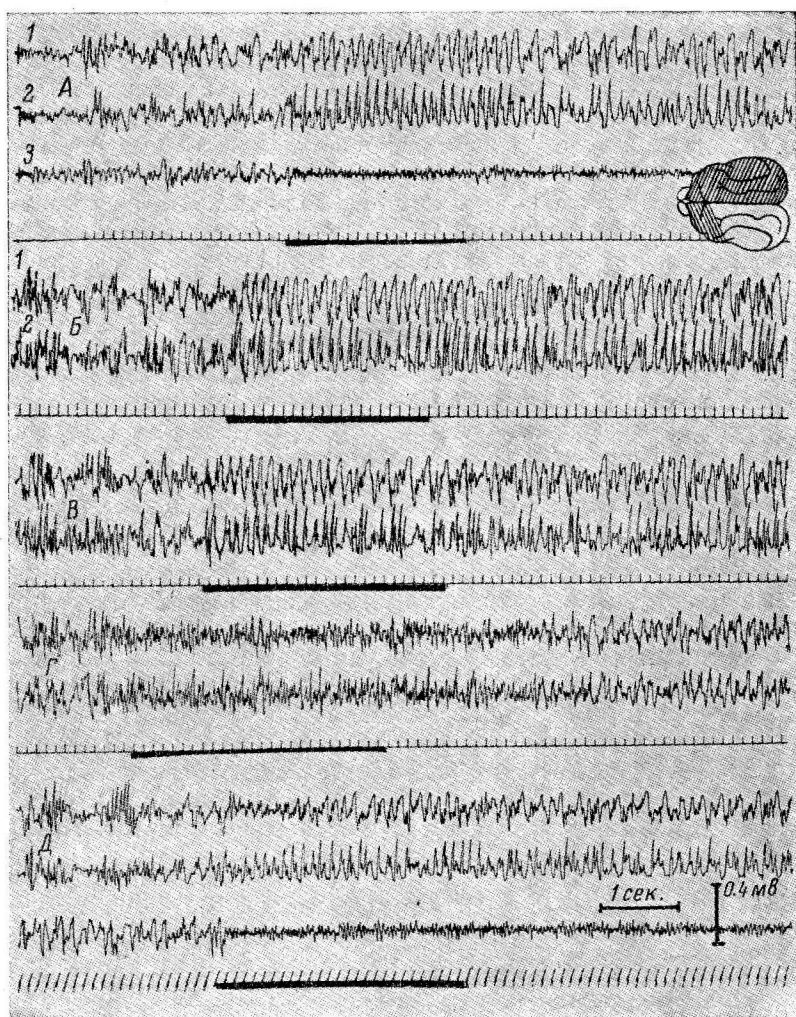


Рис. 4. Влияние нембуталового отравления большой поверхности коры на ретикулярное облегчение ответов зрительной системы.

Сверху вниз: потенциалы средней латеральной (1), задней супрасильвиевой (2) извилин слева. На А и Г кроме того записаны потенциалы средней латеральной извилины правого полушария (3). Раздражается левое наружное коленчатое тело (4 в, 4 в 1 сек., 0.5 мсек.). Сплошная линия — электрическое раздражение мезенцефалической ретикулярной формации (3 в, 200 в 1 сек., 0.5 мсек.). А — до отравления; В — через 15 мин.; В — 25 и Г — 40 мин. после отравления; Д — через 30 мин. после отмывания коры.

Влияние выключения большой поверхности коры

В этих опытах в основном применялось отравление корковых элементов раствором нембутала. Отравлялась вся передняя часть коры гомолатерального полушария (кроме зрительной коры, от которой отводились ответные потенциалы) и все контралатеральное полушарие (см. заштрихованную область на схеме мозга на рис. 4). Таким образом, мы

выключали больше половины всей поверхности коры. Состояние нейронов отравленной коры время от времени проверялось по ответным потенциалам сомато-сенсорной зоны (на раздражение контралатеральной лапы) и зрительной коры (на редкие световые вспышки).

При отравлении большой поверхности коры нембутал всасывался и вызывал общее наркотическое действие: как в отравленной, так и в неотравленной области коры появлялись веретена. Однако в нескольких опытах до развития общего отравления или при очень незначительном его уровне удалось определить влияние выключения большой массы коры на ретикулярное облегчение ответов зрительной системы (рис. 4). Вначале ретикулярное облегчение ответов зрительной коры даже усиливается, но уже на 40-й мин. отравления ретикулярное облегчение полностью прекращается, ответы даже угнетаются (рис. 4, Г). Через некоторое время после отмывания поверхности коры физиологическим раствором вновь постепенно развивается ретикулярное облегчение.

Таким образом, кроме постоянного нисходящего тормозящего влияния коры на деятельность нейронов РФ (Hugelin, Bonvallet, 1957) и таламических передаточных ядер (Ogden, 1960; Wieden, Ajmone-Marsan, 1960a, 1960b; Нарикашвили, Мониава и Бутхузи, 1961; Нарикашвили, Каджая, 1962), кора может способствовать также ретикулярному облегчению. Однако выявление роли коры в ретикулярном облегчении сенсорных ответов требует определенных условий. Лучше всего она проявляется при некотором ухудшении состояния головного мозга и, в частности, самой РФ, которое может развиваться при экстирпации, охлаждении или отравлении той или другой области коры. В нормальных условиях, когда возбудимость ретикулярных нейронов высока, они не нуждаются в особой поддержке кортикофугальных возбуждающих импульсов. Наоборот, при повышенной возбудимости ретикулярных нейронов может превалировать нисходящее корковое торможение. В нормальных условиях, видимо, существует равновесие между нисходящим тормозящим и облегчающим действием коры, которые могут маскировать друг друга. Этим, вероятно, объясняется сравнительно малое количество четких результатов, полученных в наших опытах.

Подтверждением широкого регулирующего влияния коры больших полушарий на функции РФ может служить большое количество анатомических и физиологических данных (см. обзоры: Livingston, 1957; French, 1958, 1960; Бродал, 1960; Нарикашвили, 1961).

ВЫВОДЫ

1. Экстирпация и охлаждение сенсо-моторной коры значительно ослабляет ретикулярное облегчение ответов зрительной коры, вызванной раздражением кожи контралатеральной передней конечности.

2. Отравление раствором нембутала большой поверхности коры обоих полушарий значительно ослабляет или полностью устраняет облегчающее действие раздражения ретикулярной формации на ответы зрительной коры.

3. Означенные выше явления хорошо выражены в том случае, когда вследствие экстирпации или других воздействий ухудшается состояние прерата и понижается возбудимость ретикулярных нейронов.

4. Таким образом, кора больших полушарий своим постоянным нисходящим возбуждающим влиянием на ретикулярную формацию может поддерживать восходящее облегчающее влияние ретикулярной формации (увеличивать его интенсивность и продолжительность).

ЛИТЕРАТУРА

- Б р о д а л А. Ретикулярная формация мозгового ствола. Медгиз, М., 1960.
Б у р е ш Я., О. Б у р е ш о в а. В сб.: Гагские беседы, 3, 269, 1960.
З и с л и н а Н. Н., Тез. III Конфер. электрофизиолог. нервн. сист., 167, Киев, 1960.

- Зислина Н. Н., Л. А. Новикова, Физиолог. журн. СССР, 48, № 4, 389, 1962.
- Каджая Д. В., Э. С. Мониава, С. П. Нарикашвили, Сообщ. АН ГССР, 27, 85, 1961.
- Мониава Э. С., Д. В. Каджая, С. П. Нарикашвили, Журн. высш. нервн. деят., 11, 868, 1961.
- Нарикашвили С. П., Успехи совр. биол., 52, 257, 1961а; Румыно-Советские зап., серия мед., № 2, 3, 1961б; Вопр. психол., № 3, 56, 1962а; Неспецифические структуры головного мозга и воспринимающая функция коры больших полушарий. Изд. АН ГССР, Тбилиси, 1962б.
- Нарикашвили С. П., Д. В. Каджая, Сообщ. АН ГССР, 28, 461, 1962.
- Нарикашвили С. П., Э. С. Мониава, С. М. Бутхузи, Физиолог. журн. СССР, 46, № 7, 863, 1961.
- Нарикашвили С. П., Э. С. Мониава, Д. В. Каджая, ДАН СССР, 134, 229, 1960.
- Нарикашвили С. П., Э. С. Мониава, Д. В. Каджая, С. М. Бутхузи, Тр. Инст. физиол. АН ГССР, 13, 1962.
- Bremer F., N. Stoupe, Arch. int. Physiol., 67, 240, 1959a; Journ. Physiol., 51, 420, 1959b.
- Bures J., O. Buresova, EEG a. clin. Neurophysiol., Suppl. 13, 359, 1960.
- Dumont S., P. Dell, Journ. Physiol., 50, 261, 1958; EEG a. clin. Neurophysiol., 12, 769, 1960.
- French J. D. In: Reticular Formation of the Brain Stem, 491. Boston—Toronto, 1958; in: Handbook of Physiology, Sec. 1, 2, 1281, Washington, 1960.
- Hugelin A., M. Bonvallet, Journ. Physiol., 49, 1171, 1957.
- Livingston R. B., Clin. Neurosurg., 3, 192, 1957.
- Ogden T. E., EEG a. clin. Neurophysiol., 12, 620, 1960.
- Steriade M., M. Demetrescu, Journ. Neurophysiol., 23, 602, 1960.
- Wiedén L., C. Ajmone-Marsan, Acta physiol. scand., 50, Suppl. 175, 156, 1960a; Exp. Neurol., 2, 468, 1960b.

Поступило 4 VIII 1962

ROLE OF THE CEREBRAL CORTEX IN RETICULAR FACILITATION OF RESPONSES FROM THE VISUAL SYSTEM

By S. P. Narikashvili, D. V. Kadjaia and E. S. Moniava

From the Institute of Physiology. Georgian SSR Acad. Sci., Tbilisi

ОСОБЕННОСТИ «СПОНТАННОЙ» БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВЕРХНЕГО ШЕЙНОГО СИМПАТИЧЕСКОГО ГАНГЛИЯ КОШКИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

А. И. Селивра

Лаборатория развития вегетативной нервной системы Института эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Задача настоящего исследования состоит в том, чтобы проследить, каким образом формируется синаптическая передача нервного импульса в симпатическом ганглии кошки в онтогенезе.

Как известно, работами многих авторов доказан холинергический механизм передачи нервного импульса в симпатических ганглиях. Наряду с этим В. С. Шевелева (1941, 1945) обнаружила, что в составе преганглионарного ствола (ПС) верхнего шейного симпатического ганглия (ВШСГ) имеются, кроме холинергических, и адренергические волокна, а Экклс и Либет (Eccles, Libet, 1961) установили наличие на нейронах ВШСГ адренорецепторов.

В настоящее время В. С. Шевелевой (1962а) в опытах на кроликах показано, что «спонтанная» биоэлектрическая активность ВШСГ у новорожденных кроликов устраняется не гексонием, как это обычно имеет место у взрослых животных, а симпатолитином. Этот факт в сочетании с другими результатами, полученными в опытах с анализом «спонтанной» биоэлектрической активности ВШСГ и в опытах с перфузией ВШСГ новорожденного кролика, позволил Шевелевой установить ряд особенностей в эволюции функции симпатических ганглиев кролика.

Представляло интерес проследить эти закономерности в эволюции функции симпатических ганглиев на кошках, являющихся классическим объектом для изучения синаптической передачи нервных импульсов в симпатическом ганглии, так как никаких данных по этому вопросу в известной нам литературе не имеется.

Поскольку проблема синаптической передачи включает в себя изучение природы процессов, происходящих как в пресинаптическом нейроне, так и во вторичном нейроне (Bronk, 1939), нами в качестве показателя функциональной деятельности периферического отдела синаптической нервной системы учитывалась спонтанная биоэлектрическая активность как ВШСГ, так и подходящего к нему ПС. При такой методике исследования мы могли одновременно судить о функциональном тоне клеток боковых рогов спинного мозга и симпатического ганглия.

МЕТОДИКА

Работа выполнена в условиях острого опыта на взрослых кошках и на котятах с 1-го дня рождения: ежедневно — до 15-дневного возраста, через 2—3 дня — до месячного возраста и через каждые 10 дней — до 3-месячного возраста.

Отведение потенциалов с преганглионарного ствола осуществлялось с помощью серебряных электродов с межэлектродным расстоянием в 3—5 мм, а с ганглия — электродами-крючками из вольфрамовой проволоки (марки ВЧ) толщиной в 150 мк. Один из электродов накладывали на середину ганглия, а другой — на границе между ганглием и постганглионарным стволом. По данным Экклс (Eccles, 1952), именно такой порядок расположения электродов является наиболее эффективным для отведения потенциалов, генерируемых ганглионарными клетками.

В части опытов (при наличии достаточной длины постганглионарного ствола) вместо ганглионарного отведения производилось отведение биопотенциалов от постганглионарного ствола.

Важным моментом при регистрации «спонтанной» биоэлектрической активности ВШСГ у кошек является наркоз. После длительных поисков мы остановились на комбинированном обезболивании с использованием в качестве базисного наркоза нембутала или гексенала (10—15 мг/кг внутривенно), вводного эфирного наркоза и поддерживающего — гексеналового, который вводили внутривенно кратными дозами в виде 2.5%-го раствора для кошек и 0.25%-го раствора для котят из расчета 5—15 мг/кг · час. Применение базисного наркоза в 2 раза сокращало время вводного наркоза и значительно уменьшало количество наркотического вещества, вводимого по ходу опыта, и тем самым способствовало созданию оптимального состояния животного во время эксперимента, что является решающим условием для успешного проведения такого рода опытов.

Потенциалы регистрировались на плейфном осциллографе типа МПО-2. Чувствительность установки составляла 1.6 мкВ на 1 мм отклонения луча на экране осциллографа. Животное во время опыта находилось в экранированной, звукоприглушенной камере. Во избежание подсыхания нерва и ганглия над электродами создавали навес из ваты, смоченной в теплом физиологическом растворе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

«Спонтанная» биоэлектрическая активность ПС и ВШСГ у кошек в постнатальном онтогенезе. Проведенные эксперименты показали, что у котят, как и у крольчат (Шевелева, 1962а, 1962б), «спонтанная» биоэлектрическая активность исследуемых участков периферического отдела симпатической нервной системы имеет место с 1-го дня рождения. Характерной особенностью ее является высокая амплитуда биопотенциалов — 50—120 мкВ, что значительно превышает амплитуду биопотенциалов ВШСГ и ПС у взрослых животных, где они практически никогда не бывают больше 50 мкВ и, как правило, колеблются в пределах от 20 до 40 мкВ (рис. 1, 2).

Что касается выявления других особенностей «спонтанной» биоэлектрической активности у котят, то следует отметить большую длительность протекания во времени двухфазных волн максимальной амплитуды и значительно более частое группирование импульсов в ритме с дыханием (дыхательный ритм на осциллограмме). В то же время нерегулярный ритм, отражающий медленные изменения импульсации в симпатических нервах в течение нескольких секунд и даже минут (Adrian, Bronk, Phillips, 1932; Bronk, Ferguson, Margaria, Solandt, 1936) встречается реже, а у самых маленьких котят, в возрасте 1—3 суток, и вовсе отсутствует.

Еще одна важная особенность «спонтанной» биоэлектрической активности ВШСГ у котят в раннем постнатальном онтогенезе состоит в том, что после перерезки ПС во время острого опыта импульсация в ВШСГ лишь незначительно уменьшается на короткий промежуток времени и через 3—5 мин. достигает исходной величины, а нередко и превышает ее, тогда как у взрослых животных перерезка ПС ведет тотчас к полному исчезновению всякой импульсации в ВШСГ (рис. 1). Этот факт свидетельствует о наличии у новорожденных котят, так же как и у новорожденных кроликов, автоматической деятельности ВШСГ.

С возрастом амплитуда биопотенциалов, длительность максимальных импульсов и частота группирования импульсов в ритме с дыханием уменьшаются, а степень выраженности нерегулярного ритма — увеличивается. Наряду с этим постепенно утрачивается и способность ганглия к автоматической деятельности.

Все возрастные изменения «спонтанной» биоэлектрической активности происходят постепенно и в основном заканчиваются только к 25—35-у дню.

Влияние гексония на «спонтанную» биоэлектрическую активность. Гексоний, относящийся к группе веществ, избирательно блокирующих N-холинореактивные системы ней-

ронов вегетативных ганглиев, детально изучен экспериментально и нашел широкое клиническое применение (Денисенко, 1959).

Внутривенное введение 1 мг/кг гексония вызывает у взрослых кошек в первые же минуты резкое снижение общего уровня импульсации в ВШСГ

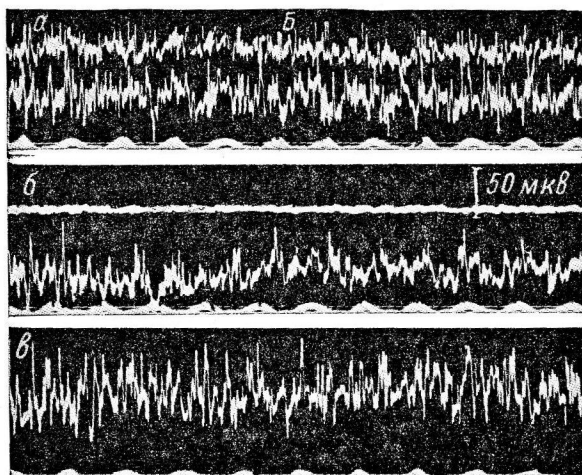
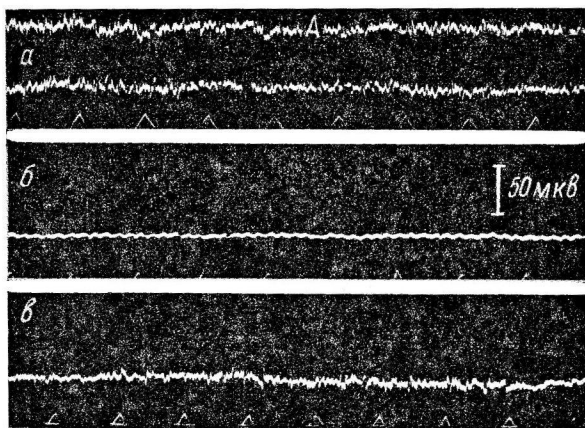


Рис. 1. «Спонтанная» биоэлектрическая активность ВШСГ кошки (А) и котенка в возрасте 3 суток (Б). а — исходный фон; б — тотчас после перерезки ПС, в — через 15 мин. На всех рисунках с записью двух процессов: сверху — осциллограмма ПС, снизу — ганглия. Отметка времени на всех рисунках — 0.1 сек.

менно, чем у взрослых животных. В этом возрасте снижение импульсации после гексония наступает только на 3-й мин., максимум эффекта — на 5—6-й мин., а к 8—10-й мин., т. е. к тому времени, когда у взрослых кошек развивается максимальный эффект, у них уже происходит восстановление импульсации до исходного уровня. Здесь же необходимо отметить и тот факт, что у взрослых кошек максимальный эффект гексония сопровождается снижением импульсации до уровня, лежащего за пределами чувствительности установки, тогда как у 25—30-дневных котят в период максимального действия гексония очень часто удается зарегистрировать отчетливую биоэлектрическую активность (рис. 3).

Влияние гексония на «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ у котят, аналогичное тому, которое мы наблюдали у взрослых кошек, возникает лишь в возрасте 50—60 дней.

и ПС, причем максимум действия наблюдается на 7—9-й мин. (рис. 2, А). Такой эффект гексония понятен, если иметь в виду холинергический механизм передачи нервного импульса в симпатическом ганглии взрослых кошек. Одновременно он свидетельствует также и о том, что действие гексония отнюдь не ограничивается ганглием, а распространяется и на вышележащие центры, на что указывали и другие исследователи (Денисенко, 1956; Шустер, 1958). В то же время внутривенное введение гексония (от 1 до 5 мг/кг) новорожденным котятм никогда не вызывало у них снижения биоэлектрической активности симпатического ганглия, несмотря на то, что у котят тонус симпатической нервной системы более высокий. Последнее замечание следует иметь в виду потому, что обычно действие ганглиоблокирующих препаратов особенно выражено при высоком тонусе вегетативных центров (Машковский, 1960). Со временем эффект гексония начинает проявляться; однако даже у котят в возрасте 25—30 дней его влияние более кратковре-

Влияние симпатолитина. Симпатолитин — отечественный аналог зарубежного препарата дибенамина, но в 8—10 раз более эффективный, обладает способностью избирательно блокировать адренергические синапсы (Хаунина, 1952). Внутривенное введение его взрослым кошкам в дозе 2—8 мг/кг не угнетает «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ, а иногда даже несколько увеличивает

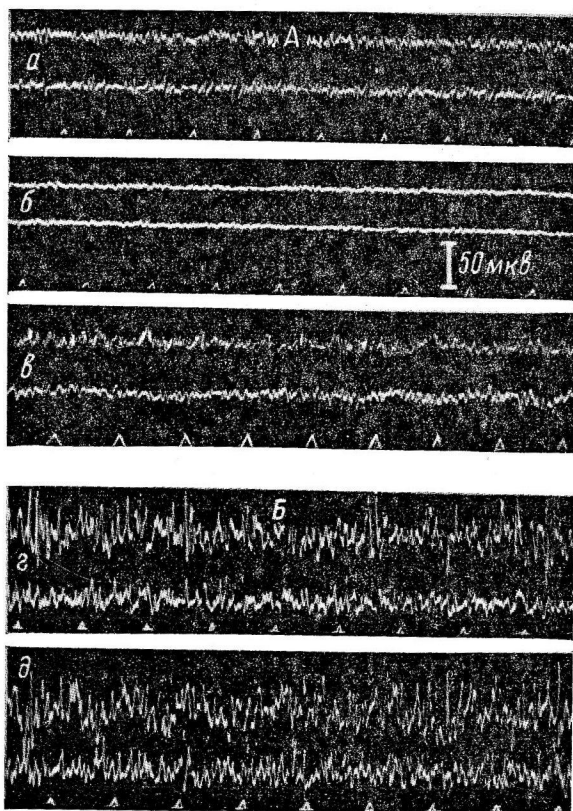


Рис. 2. Влияние гексония (4мг/кг) на «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ взрослой кошки (А) и однодневного котенка (Б).

а, б — исходный фон; в, г — через 8 мин. после введения гексония, д — через 15 мин.

ее. Этот эффект симпатолитина начинает проявляться через 5—6 мин. после введения и длится очень долго, до 1 часа и более.

У новорожденных котят влияние симпатолитина носит противоположный характер. Через несколько минут после его введения наступает резкое снижение импульсации до практически полного ее исчезновения (рис. 4). Восстановление биоэлектрической активности до исходного уровня начинается только через 30—40 мин. и протекает очень медленно. В некоторых случаях даже по истечении 2 часов после введения симпатолитина нам не удалось зарегистрировать импульсацию, соизмеримую с исходным фоном.

Влияние адреналина и кокаина. Как у взрослых кошек, так и у котят малые дозы адреналина (1—2 γ/кг) повышали, а большие дозы (10—300 γ/кг) после очень кратковременного повышения полностью подавляли «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ. В зависимости от дозы адреналина восстановление активности

происходило через 3—10 мин. после его введения. Эти наши данные в отношении адреналина полностью совпадают с результатами, полученными многими авторами в аналогичных экспериментах на различных симпатических нервах и ганглиях взрослой кошки (Adrian, Bronk, Phil-

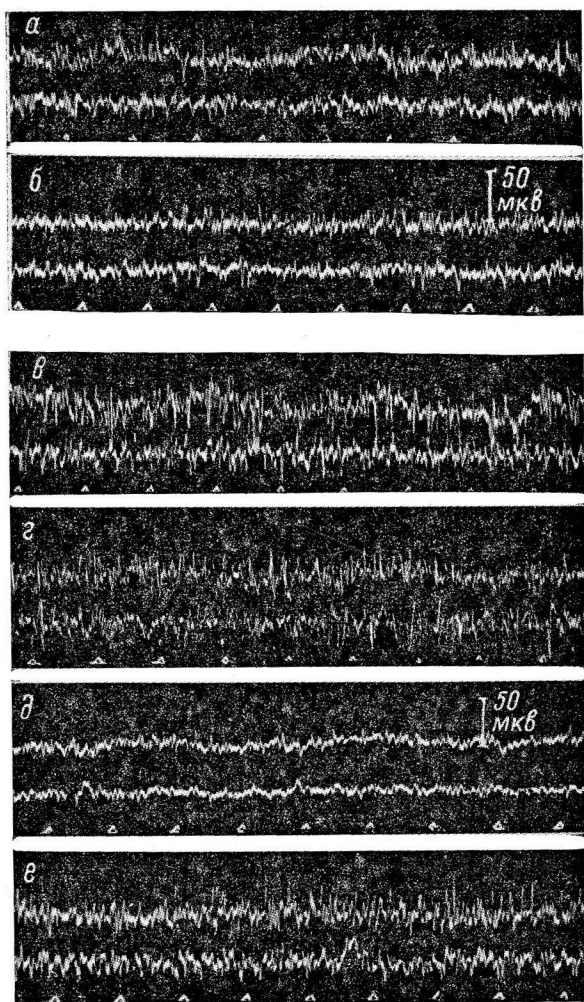


Рис. 3. Влияние гексония на «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВПСП котенка в возрасте 25 дней.

а — исходный фон; б — через 8 мин. после введения гексония в дозе 1.5 мг/кг; в — через 15 мин. после первого введения гексония; г, в, е — соответственно через 2, 5 и 8 мин. после повторного введения гексония в дозе 3 мг/кг.

lips, 1932; Gernand, Liljestrand, Zotterman, 1946; Paton, Thompson, 1953; Филистович и Ефимова, 1959, и др.).

Введение кокаина (2—3 мг/кг), который, как известно, сенситизирует адренергические структуры к воздействию на них медиаторов (Rosenblueth, 1932), вызывает угнетение импульсации в ПС и ВПСП у взрослых кошек и значительно повышает и стабилизирует ее у котят (рис. 5).

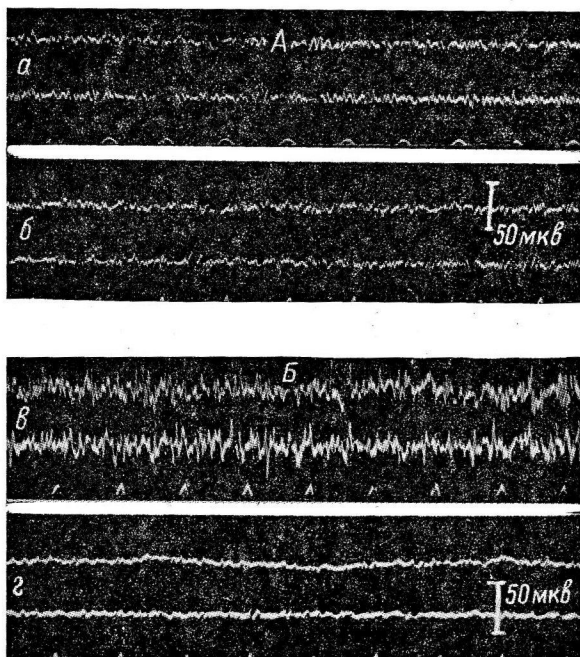


Рис. 4. Влияние симпатолитина (8 мг/кг) на «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ взрослой кошки (А) и котенка в возрасте 4 суток (Б).
а, в — исходный фон; б, г — через 10 мин. после введения симпатолитина.

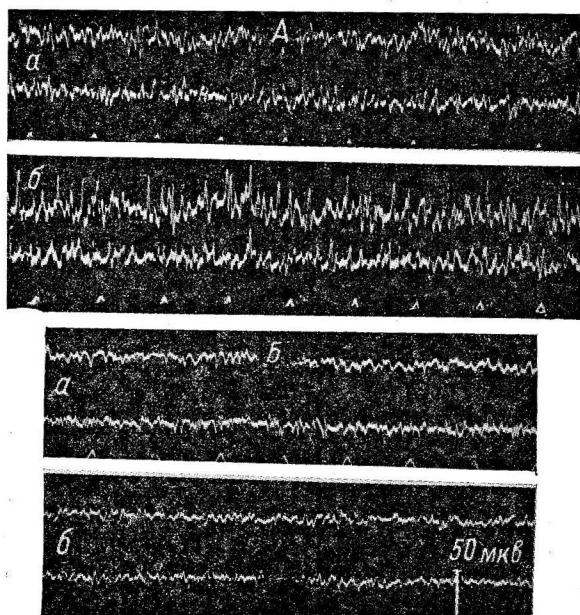


Рис. 5. Влияние кокаина (2 мг/кг) на «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ котенка в возрасте 9 суток (А) и взрослой кошки (Б).
а — исходный фон; б — через 10 мин. после введения кокаина.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из многочисленных исследований, посвященных анализу биоэлектрических явлений в симпатических нервах (Adrian, Bronk, Phillips, 1932; Bronk, Ferguson, Margaria, Solandt, 1936; Bronk, Tower, Solandt, Larrabee, 1938; Bronk, 1939, и др.), следует, что амплитуда импульса в симпатическом нерве определяется числом синхронно разряжающихся клеток, а длительность импульса — разницей в скорости проведения импульса по нерву различными волокнами. Исходя из этого, мы полагаем, что полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что нейроны симпатической нервной системы у котят обладают способностью разряжаться с большей по сравнению со взрослыми животными синхронностью, а разница в скоростях проведения импульса между отдельными волокнами у котят значительно меньше той, которая существует у взрослых животных. Последний вывод соответствует данным Херша (Hursh, 1939), установившего, что по скорости проведения импульсов все волокна в симпатическом стволе котят относятся к группе «С».

Способность нейронов симпатической нервной системы у котят разряжаться с большей по сравнению с взрослыми кошками синхронностью, по-видимому, объясняется тем, что в раннем постнатальном онтогенезе все нейроны еще мало дифференцированы и равнозначно реагируют на все изменения в среде, которая окружает эти клетки. Такое объяснение делает понятным и наличие автоматической деятельности клеток симпатического ганглия у новорожденных котят.

Медленные нерегулярные изменения импульсации в симпатическом нерве отображают прессорные и депрессорные реакции, протекающие в организме. Отсутствие этих изменений у новорожденных котят хорошо согласуется с данными Ц. Л. Янковской (1938), установившей, что прессорные реакции в ответ на раздражение синусных нервов у котят появляются лишь с 5-го дня, а депрессорные только с 11-го дня после рождения.

Полученные нами данные в отношении характера импульсации, а также в отношении реактивности нервных клеток к действию адрено- и холинолитиков вполне сравнимы с данными, полученными в аналогичных исследованиях на кроликах (Шевелева, 1962а). Это свидетельствует об общности закономерностей в развитии реактивности нервных клеток в онтогенезе у различных представителей животного мира.

Наиболее вероятным объяснением всех изложенных в настоящей работе особенностей «спонтанной» биоэлектрической активности ПС и ВШСГ у котят в раннем постнатальном онтогенезе может служить представление, развиваемое В. С. Шевелевой (1962а), согласно которому в начале развития симпатической нервной системы все преганглионарные волокна являются адренергическими, клетки же симпатического ганглия, адренергические по своей природе и у взрослого животного, еще не несут на себе холинорецептивных структур, а обладают поливалентной чувствительностью. Такое представление хорошо объясняет наличие адренорецепторов на нейронах симпатического ганглия взрослых животных (Eccles, Libet, 1961). Оно созвучно также некоторым данным последнего времени (Koelle, 1961), согласно которым нельзя рассматривать каждый нейрон только как холинергический или только как адренергический; следует говорить лишь о преимущественно холинергическом или адренергическом характере нейрона.

Так как у котят имеет место автоматическая деятельность ВШСГ, то, возможно, что эти вещества у котят оказывают действие не только на синаптическую передачу нервного импульса в ганглии, но и непосредственно на автоматизм его нейронов. Хотя данные других исследователей (Шиллинг, 1961; Шевелева, 1962б), установивших факт рефлекторного возбуждения симпатического ганглия новорожденных крольчат, в значительной степени противоречат такому объяснению, все же для окон-

чательного решения вопроса о механизме противоположного влияния гексония, симпатолитина и кокаина на биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ у взрослых кошек и у котят необходимы дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ

1. «Спонтанная» биоэлектрическая активность ПС и ВШСГ у новорожденных котят по сравнению с биоэлектрической активностью ПС и ВШСГ взрослых кошек характеризуется более высокой амплитудой биопотенциалов, большей длительностью максимальных двухфазных волн, более частым наличием группирования импульсов в ритме с дыханием и отсутствием медленных нерегулярных изменений импульсации.

2. После перерезки ПС в остром опыте «спонтанная» биоэлектрическая активность ВШСГ у котят сохраняется, а у взрослых кошек исчезает. Этот факт свидетельствует о существовании у котят в раннем постнатальном онтогенезе автоматической деятельности нейронов ВШСГ.

3. Гексоний резко снижает или даже полностью подавляет «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ у взрослых кошек и не изменяет ее у котят. Симпатолитин, напротив, не уменьшает, а в части случаев даже увеличивает «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ у взрослых кошек и заметно снижает или даже полностью подавляет ее у котят.

4. Кокаин, как правило, снижает «спонтанную» биоэлектрическую активность ПС и ВШСГ у взрослых кошек и отчетливо повышает и стабилизирует ее у котят.

ЛИТЕРАТУРА

- Денисенко П. П., Фармаколог. и токсиколог., 3, 9, 1956; Ганглиолитики. Медгиз, 1959.
- Машковский М. Д., Химия и мед., в. 15, 5, 1960.
- Орбели Л. А., Тр. ВМА РККА, 1, 33, 1934; Избр. тр. (1958), 1, 59, 1961.
- Филистович В. И., А. М. Ефимова. В кн.: Нейрогуморальные и эндокринные факторы в деятельности нервной системы. Изд. АН СССР, 1959.
- Хаунина Р. А., Физиолог. журн. СССР, 38, № 3, 345, 1952.
- Шевелева В. С. Механизм передачи возбуждения в верхнем шейном симпатическом ганглии. Дисс. ИЭМ АМН СССР, Л., 1941; Физиолог. журн. СССР, 31, № 3-4, 157, 1945; Межнейронная передача возбуждения в симпатических ганглиях. Медгиз, 1961; Физиолог. журн. СССР, 48, № 9, 1051, 1962а; ДАН СССР, 142, 241, 493, 1962б.
- Шиллинг Н. В., Тез. III Научн. совещ. по эволюцион. физиолог., посв. пам. Л. А. Орбели, 213, 1961.
- Шустер Я. Я. В кн.: Ганглиолитики и блокаторы нервно-мышечных синапсов, 51. Изд. ИЭМ АМН СССР, Л., 1958.
- Янковская Ц. Л., Изв. Научн. инст. им. П. Ф. Лесгафта, 21, в. 1-2, 33, 1938.
- Adrian E. D., D. W. Bronk, G. Phillips, Journ. Physiol., 74, 115, 1932.
- Bronk D. W., Journ. Neurophysiol., 2, № 5, 380, 1939.
- Bronk D. W., L. K. Ferguson, R. Margaria, D. Y. Solandt, Am. Journ. Physiol., 117, 237, 1936.
- Bronk D. W., S. S. Tower, D. Y. Solandt, M. G. Larrabee, Am. Journ. Physiol., 122, 1, 1938.
- Eccles R. M., Journ. Physiol., 117, 181, 1952.
- Eccles R. M., B. Libet, Journ. Physiol., 157, 484, 1961.
- Gernand B., G. Liljestrang, Y. Zotterman, Acta physiol. scand., 11, 248, 1946.
- Hursh J. B., Am. Journ. Physiol., 127, 140, 1939.
- Koelle G. B., Nature (Engl.), 190, № 4772, 208, 1961.
- Paton W. D. M., J. W. Thompson, Abstr., XIX int. physiol. Congr., 664, Montreal, 1953.
- Rosenbluth A., Am. Journ. Physiol., 100, 443, 1932.

Поступило 17 X 1962

PECULIARITIES OF «SPONTANEOUS» ELECTRICAL ACTIVITY OF THE UPPER CERVICAL SYMPATHETIC GANGLION IN POSTNATAL ONTOGENESIS OF THE CAT

By A. I. Selivra

From the I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

ВЛИЯНИЕ ВЫКЛЮЧЕНИЯ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ
НА СОДЕРЖАНИЕ И НАКОПЛЕНИЕ КАТЕХОЛОВЫХ АМИНОВ
В СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ ЛЯГУШКИ

В. А. Говырин и Г. Р. Леонтьева

Институт эволюционной физиологии АН СССР, Ленинград

Несмотря на то, что на препарате сердца лягушки были открыты и изучены основные факты химической передачи нервного импульса, а сердце лягушки широко используется в физиологических и фармакологических исследованиях, до настоящего времени имеется очень мало сведений о содержании катехоловых аминов в сердце земноводных при различных функциональных состояниях. Весьма немногочисленны и противоречивы данные о содержании катехоловых аминов в сердцах интактных лягушек. Так, например Остлунд (Östlund, 1954), определяя содержание адреналина и норадреналина в целых сердцах лягушек *R. temporaria*, обнаружил 0.76—1.00 мкг адреналина и 0.10—0.34 мкг норадреналина на 1 г сырой ткани; содержание адреналина составляло 75—91 % от общего количества катехоловых аминов. Иные результаты были получены индийскими исследователями (I. Singh, S. Singh, Malhotra, Prasad, 1960). В сердцах лягушек *R. tigrina* они нашли 0.117—0.178 мкг адреналина и 0.178—245 мкг норадреналина на 1 г сырой ткани. Эйлеру (Euler, 1946, 1961) вообще не удалось обнаружить норадреналина в сердце лягушки.

До настоящего времени нет данных о содержании катехоловых аминов в сердце земноводных после выключения симпатической иннервации, не изучена способность сердца лягушки накапливать введенные катехоловые амины. Все, что известно по этому вопросу, получено на млекопитающих.

В настоящей работе приводятся результаты исследования содержания катехоловых аминов в сердце лягушки в различных условиях эксперимента. С этой целью были поставлены опыты по выяснению влияния на уровень катехоловых аминов сердца различной температуры окружающей среды, десимпатизации сердечной мышцы, введения адреналина и норадреналина интактным и десимпатизированным лягушкам.

МЕТОДИКА

Опыты были поставлены в весенне-летний период на самцах лягушек *R. temporaria* весом 40—60 г. Лягушки содержались в холодильнике при температуре $+4-6^{\circ}$ или в комнате при температуре $+18-20^{\circ}$. Сердце десимпатизировалось по способу, описанному А. М. Алексаняном и О. А. Михалевой (1935).

Оперированные лягушки выдерживались до опыта 8—11 дней при комнатной температуре. В опытах с введением катехоловых аминов лягушкам вводили в брюшной лимфатический мешок 500 мкг адреналина или норадреналина (в расчете на основание). Через 15 мин. после введения сердца изолировались и перфузировались раствором Рингера через заднюю полую вену для освобождения от крови. После извлечения сердец предсердия и желудочки разделялись, осушались фильтровальной бумагой и замораживались в жидком азоте.

Адреналин и норадреналин определялись отдельно по способу Эйлера и Флodingа (Euler, Floding, 1955) после адсорбции на колонках с окисью алюминия. Для сравнения были исследованы также скелетные мышцы (m. gastrocnemius). Все расчеты произведены на сухой вес ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опыты с изучением влияния температуры окружающей среды на содержание катехоловых аминов в сердце были поставлены на 2 группах лягушек.

Одна группа содержалась при комнатной температуре ($+18-20^{\circ}$) на свету в течение 6—8 дней, другая — в холодильнике ($+4-6^{\circ}$). Адреналин и норадреналин были обнаружены как в предсердиях, так и в желудочках, причем предсердия были богаче катехоловыми аминами. В среднем по группе лягушек, содержащихся при комнатной температуре, в предсердиях было найдено 9.43 мкг адреналина и 7.16 мкг норадреналина на 1 г сухого вещества, в желудочках соответственно 6.80 и 4.28 мкг. Содержание адреналина в предсердиях составляло 56%, а в желудочках — 66% к общему количеству катехоловых аминов (табл. 1).

Можно отметить значительную разницу в содержании катехоловых аминов в сердце у лягушек, находившихся в тепле и на холоде. У последних в предсердиях адреналина и норадреналина было значительно меньше, норадреналин в желудочках обнаружен не был. Эти результаты свидетельствуют о резко сниженной активности симпатических нервов сердца у лягушек, находившихся почти без движения в темноте при пониженной температуре. По данным Кларка (Clark, 1927), частота сокращений сердца лягушки при температуре $+5^{\circ}$ примерно в 10 раз меньше, чем при $+20^{\circ}$.

С целью дополнительной проверки полученных данных группа из 6 лягушек, взятых из холодильника, была посажена в банку с водой комнатной температуры и освещена электролампой. Лягушек заставили быстро двигаться. В этих условиях уже через 30 мин. в желудочках сердец можно было обнаружить норадреналин, правда в количествах, значительно меньших, чем у контрольных животных, содержащихся при комнатной температуре.

Проведенные опыты показывают, что температурный фактор резко сказывается на содержании адреналина и норадреналина в сердце. Интересно отметить, что содержание норадреналина в предсердиях при изменении температуры меняется мало.

Таблица 1

Содержание катехоловых аминов в сердце лягушки (в мкг/г сухого вещества ткани)

Условия опыта	Количество лягушек	Число опытов	Предсердия				Желудочки			
			адреналин	норадреналин	процент адреналина	процент сухого вещества	адреналин	норадреналин	процент адреналина	процент сухого вещества
Температура среды $+18-20^{\circ}$	60	9	9.43 ± 1.57	7.16 ± 1.10	56	41.9	6.80 ± 1.44	4.28 ± 1.26	66	14.2
Температура среды $+4-6^{\circ}$	66	10	5.11 ± 0.57	7.41 ± 0.96	41	8.8	4.83 ± 0.55	0.00	100	13.9
Десимпатизация сердца. Температура среды $+18-20^{\circ}$	35	5	1.98 ± 0.51	0—1.21	90—100	13.5	0.56 ± 0.18	0.00	100	17.9

Таблица 2

Влияние введения адреналина и норадреналина на уровень катехоловых аминов в сердце лягушки (в мкг/г сухого вещества)

Условия опыта	Количество лягушек	Число опытов	Предсердия			Желудочки		
			адреналин	норадреналин	процент адреналина	адреналин	норадреналин	процент адреналина
Контрольные 500 мкг адреналина	20	3	33.62 ± 2.13	9.92 ± 2.25	78	19.71 ± 4.24	6.92 ± 2.32	72
Десимпатизированные 500 мкг адреналина	14	3	5.49 ± 0.66	0 — 6.34	80	4.43 ± 0.44	0.00	100
Контрольные 500 мкг норадреналина	16	3	12.99 ± 1.07	42.83 ± 14.6	26	9.20 ± 2.41	12.42 ± 3.42	43
Десимпатизированные 500 мкг норадреналина	20	4	5.11 ± 1.47	18.51 ± 3.73	23	2.15 ± 1.95	8.98 ± 2.79	22

Опыты с десимпатизацией сердца были поставлены на 35 лягушках. Животные выдерживались после операции 8—11 дней при комнатной температуре — срок, достаточный для полной дегенерации постганглионарных волокон (Алексанян, Михалева, 1935). После включения симпатических нервов сердца норадреналин не был обнаружен ни в предсердиях, ни в желудочках. Лишь в первом из 5 опытов в предсердиях было обнаружено небольшое количество норадреналина, в 6 раз меньшее, чем у контрольных лягушек. Пока мы не можем объяснить этого исключения.

Исчезновение норадреналина из сердца лягушки указывает на то, что единственным источником норадреналина в сердце служат симпатические нервные окончания.

Весьма примечателен факт резкого снижения адреналина в сердце после десимпатизации. Количество его в предсердиях оперированных лягушек уменьшилось почти в 5 раз, а в желудочках в 12 раз. Таким образом, эффект десимпатизации сердца лягушки является исключением из общего положения, сформулированного Эйлером (Euler, 1961), согласно которому дегенерация адренергических нервов приводит к исчезновению норадреналина в органе, в то время как содержание адреналина более или менее сохраняется. Десимпатизация сердца лягушки, по-видимому, приводит к изменениям и в структурах, которые служат источником адреналина. Какова природа этих источников должны показать дальнейшие исследования.

Исчезновение норадреналина из сердца после десимпатизации служит прямым доказательством наличия симпатической иннервации миокарда лягушки и хорошо согласуется с морфологическими данными, полученными Н. В. Бодровой (1948). Любопытно, что в опытах с десимпатизацией сердца млекопитающих (Goodall, Kirshner, 1956) эффект снижения концентрации катехоловых аминов был выражен значительно слабее.

В опытах с депонированием катехоловых аминов (табл. 2) после введения 500 мкг адреналина (около 10 мг/кг) лягушке в лимфатический мешок в сердцах через 15 мин. содержание адреналина оказалось повышенным — в предсердиях в среднем в 3.5, а в желудочках в 2.9 раза; содержание норадреналина увеличилось незначительно. После введения 500 мкг норадреналина его количество в предсердиях увеличилось в 6 раз, а в желудочках в 3 раза; содержание адреналина возросло незначительно.

Из опытов видно, что предсердия обладают большей способностью чакапливать введенные катехоловые амины.

После десимпатизации способность сердца к депонированию резко уменьшилась (если сравнивать ее с таковой у контрольных лягушек), но не исчезла. Обращает на себя внимание тот факт, что при введении адреналина десимпатизированным лягушкам норадреналин в желудочках так и не появился, а в предсердиях был обнаружен всего в 1 опыте из 3.

Таким образом, десимпатизированное сердце лягушки по способности депонировать катехоловые амины отличается от ряда десимпатизированных тканей млекопитающих (слюнных и слезных желез, мышц глаза), которые после выключения симпатических нервов теряют способность накапливать катехоловые амины (Hertting, Axelrod, Kopin, Whitby, 1961).

Можно предполагать, что в сердце, лишенном симпатических нервных окончаний, депо катехоловых аминов служат хромаффинные клетки.

В поперечнополосатых мышцах лягушки, взятых нами для сравнения, катехоловые амины практически не накапливались.

ВЫВОДЫ

1. В сердце лягушки *R. temporaria* содержатся адреналин и норадреналин. На общее количество катехоловых аминов и соотношение между адреналином и норадреналином оказывает значительное влияние температурный фактор. Снижение температуры окружающей среды ведет к падению уровня катехоловых аминов и особенно норадреналина.

2. Десимпатизация сердца приводит к исчезновению из сердца норадреналина и резкому снижению уровня адреналина.

3. Сердце лягушки обладает выраженной способностью накапливать введенные адреналин и норадреналин, которая сохраняется значительно сниженной после десимпатизации. Предсердия накапливают катехоловые амины интенсивнее, чем желудочки.

ЛИТЕРАТУРА

- А лек с а н я н А. М., О. А. М и х а л е в а, Физиол. журн. СССР, 19, № 6, 1201, 1935.
 Б о д р о в а Н. В., Тр. Инст. зоол. АН УССР, 1, 138, 1948.
 E u l e r U. S., Acta physiol. scand., 12, Fasc. 1, 73, 1946; Harvey Lectures, 55, 43, 1961.
 E u l e r U. S., I. F l o d i n g, Acta physiol. scand., 33, Suppl. 118, 45, 1955.
 G o o d a l l M., N. K i r s h n e r, Journ. clin. invest., 35, № 6, 649, 1956.
 H e r t t i n g G., G. A x e l r o d, I. J. K o p i n, L. G. W h i t b y, Nature, 189, № 4758 66, 1961.
 O s t l u n d E., Acta physiol. scand., 31, Suppl. 112, 1954.
 S i n g h I., S. I. S i n g h, C. L. M a l h o t r a, K. P r a s a d, Proc. Indian Acad. Sci., 52, № 2, 33, 1960.

Поступило 24 VII 1962

INFLUENCE OF ELIMINATION OF SYMPATHETIC NERVE SUPPLY ON CONTENT AND ACCUMULATION OF CATECHOLEAMINE IN CARDIAC MUSCLE OF THE FROG

By V. A. Govyrin and G. R. Leontieva

From the I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

К ВОПРОСУ О РОЛИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
В ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИЙ РЕПЛАНТИРОВАННОЙ
КОНЕЧНОСТИ У СОБАК

Е. В. Гурова

Кафедра нормальной физиологии Медицинского института, Кемерово

Восстановление функций всех тканей аутотрансплантированной конечности собак существенным образом связано с успешной регенерацией стволов и окончаний бедренного и седалищного нервов, перерезанных и вновь сшитых в процессе пересадки конечности. Периферический отрезок нерва, лишенный прямых центральных влияний, еще некоторое время после перерезки сохраняет свои жизненные свойства. В процессе дегенерации нервно-мышечного препарата происходит резкое снижение его жизненных свойств, но в то же время мобилизуются его местные регуляторные приспособления. Изучение функций трансплантированных конечностей собак показало, что постепенное включение реплантированной конечности в общий круг жизнедеятельности организма является сложным физиологическим процессом. В нем проявляются широкие компенсаторные возможности целостного организма животного. Например, денервированные мышцы конечности показали способность к быстрой перестройке функций в период дегенеративных изменений. Особенно заметным является внезапное оживление всех функций трансплантата (мышечный и сосудистый тонус, опорная функция, возбудимость мышц) у собак в период с 7-го по 21-й день после операции. В это же время значительно восстанавливались окислительные процессы в тканях реплантированных конечностей, улучшалось их тканевое дыхание. Все это давало основание поставить вопрос — за счет какого механизма значительно нарастала функция дегенерирующих тканей в отсутствие их соматической иннервации? По характеру сдвигов можно было думать о восстановлении в эти сроки симпатической иннервации, оказывающей, как известно, адаптационно-трофическое влияние на все ткани в организме. Но для решения этого вопроса требовалось еще раз проанализировать полученный ранее экспериментальный материал.

МЕТОДИКА

Под наблюдением находилось 30 собак, в разное время перенесших реплантацию левой задней конечности с применением механического сосудистого шва. До операции и систематически после операции регистрировались клиническое состояние конечности, ее опорная функция, температура кожи симметричной и оперированной конечностей, измеряемая электротермометром. Прямая возбудимость мышц к току изучалась ежедневно: определялся гальванический порог возбудимости (в в), зависимость напряжения раздражающего тока от времени его действия на ткани, константы A и B , по Насонову. Записывалась электромиограмма икроножных мышц задних конечностей собак. Изучалась динамика изменения пороговой возбудимости мышц задних конечностей под действием введенного в организм адреналина. Измерения возбудимости тканей в этих опытах производились в течение 30 мин. до опыта и затем многократно в течение 2 часов после введения вещества в организм. Доза вещества рассчитывалась на 1 кг веса животного. Поставлено 134 опыта, результаты которых описаны (Гурова, 1957).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После произведенной трансплантации надолго и существенно нарушаются сенсо-моторные функции реплантированной конечности. Самостоятельное вставание и ходьба собак начинаются уже с 2—3-го дня после операции. Пересаженная конечность до 7—10-го дня в ходьбе животного не участвует, атонична, резко увеличена в объеме, отечна. Кожа конечности горяча на ощупь, температура ее по сравнению со здоровыми конечностями повышена на несколько градусов (5—10).

Изучение тканей конечности в этот период показало, что перерезка нерва вызывает кратковременное повышение возбудимости вследствие прекращения субординирующего влияния центров. Уже с 2—3-х суток возбудимость трансплантата снижалась, а с 4-го по 7—10-й день полностью отсутствовала. Очевидно, в этот период, под действием гуморальных раздражителей совершался переход в деятельности мышц с центрально-рефлекторной на местную регуляцию. На 7—10-й день, иногда ранее, наступал период непосредственной возбудимости тканей трансплантата к прямому действию тока (порог 50—200 в). В последующие дни порог моторной возбудимости резко снижался, часто составляя величины более низкие (4—13 в), чем в мышцах здоровых конечностей (9—30 в). Этот период повышенной возбудимости мышц реплантированной конечности к току продолжался от 7-го до 21-го дня после приживления конечности, а иногда и дольше.

Соотношение величин долгосрочного порога возбудимости (реобазы) и краткосрочного порога возбудимости мышц (константа А) реплантированной и здоровой задних конечностей собаки Лис

Сутки приживления	Реплантированная конечность		Здоровая конечность		Сутки приживления	Реплантированная конечность		Здоровая конечность	
	реобазы (в в)	константа А (в вольт-миллисекундах)	реобазы (в в)	константа А (в вольт-миллисекундах)		реобазы (в в)	константа А (в вольт-миллисекундах)	реобазы (в в)	константа А (в вольт-миллисекундах)
7-е	12	48	3	0.6	22-е	13	104	10	8.0
9-е	11	132	14	5.0	23-е	10	120	15	6.0
11-е	10	40	13	10.4	25-е	5	140	17	6.1
12-е	6	72	10	20.0	26-е	10	120	10	2.0
13-е	13	156	22	6.16	27-е	14	336	17	2.0
14-е	6	168	17	5.26	28-е	10	200	8	1.4
15-е	12	96	15	6.0	29-е	6	96	14	2.2
16-е	10	160	15	1.5	36-е	5	60	15	2.3
18-е	7	112	30	0.9	43-е	12	96	8	1.6
20-е	4	64	12	1.9	48-е	5	80	15	3.0
21-е	5	60	5	6.0	54-е	11	352	20	1.6

Из приведенных в таблице данных следует, что о повышенной чувствительности тканей конечности можно говорить на основании реобазы снижения сравнительно с симметричной здоровой конечностью. Эта разница в порогах возбудимости, как видно, не исчезает к 21-у дню приживления конечности и существует даже на 54-й день после операции. В этот же период наблюдений здоровая конечность только в 4 случаях имела более низкий порог возбудимости: на 7-й и затем на 22-й, 28-й и 43-й день после операции. Следовательно, у этой собаки период повышенной возбудимости тканей приживающей конечности держался непрерывно с 8-х по 21-е сутки после операции. Что касается величин константы А (которую можно, по Насонову, считать пороговым временем раздражения), то они показывают в период низких реобаз резко замедленное время возникновения возбуждения в денервированных мышцах трансплантата.

благоприятствующее влияние раздражения симпатического нерва на этот вюльпиан-гейденгайновский феномен в мускулатуре языка собак (Орбели, 1961). Кроме того, по данным Л. А. Орбели (1961), симпатический нерв иногда сам вызывает моторный эффект и способен в сердечной мышце млекопитающих возбудить отсутствующий автоматизм. А если это так, то и наблюдаемая нами ритмическая активность денервированных мышц могла быть выражением активной роли симпатической иннервации, ее адаптационно-трофическим действием, вызывающим сдвиги функциональных свойств возбудимых тканей. Это объясняет так же наблюдавшиеся нами явления повышенной возбудимости тканей к току и химическим веществам, восстановление сосудистого и мышечного тонуса и интенсификации тканевого дыхания реплантированной конечности. Таким же образом можно объяснить повышенную чувствительность тканей к адреналину, так как эффект его действия близок к эффекту раздражения симпатических нервных волокон; биохимически же адреналин, как известно, близок к симпатинам, выделяемым их окончаниями (Миц-

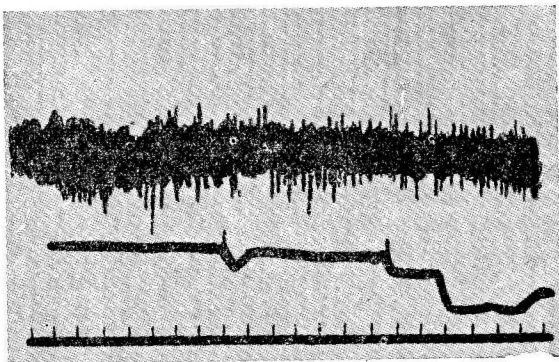


Рис. 2. Электромиограмма здоровой (*сверху*) и электрическая ритмики (*снизу*) реплантированной конечности собаки Жулька на 10-е сутки после операции.

Отметка времени — 0.05 сек.



Рис. 3. Опора на тыл стопы у собаки Чайка при передвижениях на 14-е сутки после операции.

кевич, 1957). Интересен факт, наблюдавшийся Н. Ф. Шин, что на 7—15-й день после операции приживления конечности как симпатические влияния, так и просто вводимый в организм собаки адреналин вызывают один и тот же эффект — более интенсивное тканевое дыхание денервированных мышц.

Изложенные данные и наша гипотеза о положительной роли симпатических влияний на трофику тканей реплантированных конечностей могут быть подкреплены убедительными данными Т. Г. Урганджян (1962) о роли симпатической нервной системы в процессе компенсации функций.

Что касается возможности подключения симпатических влияний к тканям реплантированных конечностей на 7—21-й день их приживле-

ния, то имеются литературные данные, подтверждающие раннюю иннервацию трансплантата. Так, О. Р. Богомоловой и Е. Д. Савченко (1956) установлено, что концы артерий после наложения механического сосудистого шва срастаются путем образования соединительнотканного мостика со стороны просвета, хорошо заметного к 15-у дню. А. Д. Христич (1960) так же указывалось, что новообразованные осевые цилиндры раньше всего (7—11-й, 15-й дни) появлялись в промежутках между швами. Прорастая соединительнотканную перемычку, соединяющую спитые концы кровеносного сосуда, они вступают в дистальный его участок. По данным этого же автора, внедрение в трансплантат иннервации возможно и по ходу вновь образующихся сосудистых коллатералей в виде голых осевых цилиндров.

Поскольку сосудистые коллатерали являются ранним образованием в приживлении любых тканей, можно предположить, что процесс дегенерации успешно протекает лишь при непременном адаптационно-трофическом влиянии симпатической нервной системы. На основании изложенного можно считать, что симпатическая нервная система оказывает адаптационно-трофическое влияние на процесс приживления реплантированной конечности.

Ранний срок подключения к трансплантату симпатической сосудистой иннервации (7—21-й день) намного опережает срок включения соматической иннервации, поскольку первые мышечные биотоки реплантированных конечностей у всех подопытных собак появились спустя около двух месяцев после операции.

Под влиянием симпатической иннервации происходит приспособительная перестройка механизма деятельности мышц, обеспечивающая жизнь трансплантату в ранние сроки после операции.

ЛИТЕРАТУРА

- Богомолова О. Р., Е. Д. Савченко, *Арх. патол.*, № 6, 119, 1956.
 Воскресенская А. К., *Тр. Физиол. инст. им. И. П. Павлова*, 1, 29, Л., 1945.
 Гурова Е. В., *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 43, № 3, 39, 1957.
 Гурова Е. В., А. М. Мамиш, Н. Ф. Шин, *Физиол. журн. СССР*, 48, № 2, 201, 1962.
 Итина Н. А. *Функциональные свойства нервно-мышечных приборов нижних позвоночных*. Изд. АН СССР, М.—Л., 1959.
 Кеннон В., А. Розенблют. *Повышение чувствительности денервированных структур*, 25. Изд. ИЛ, М., 1951.
 Мицкевич М. С. *Железы внутренней секреции в зародышевом развитии птиц и млекопитающих*, 13. Изд. АН СССР, М.—Л., 1957.
 Орбели Л. А., *Тр. Физиол. инст. им. И. П. Павлова*, 1, 3, 1945; *Избр. тр.*, 1, 233, 1961.
 Урганджан Т. Г., *Физиол. журн. СССР*, 48, № 9, 1064, 1962.
 Христич А. Д. *Иннервация и кровоснабжение пересаженных сосудов и конечностей*, 35. М., 1960.
 Шин Н. Ф., *Докл. Физиол. общ.*, 16, Кемерово, 1962.

Поступило 24 IX 1962

RÔLE OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM IN RESTITUTION OF FUNCTION IN A REIMPLANTED LIMB OF THE DOG

By E. V. Gurova

From the Department of Physiology, Medical Institute, Kemerovo

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСОВ ТОРМОЗЯЩЕГО НЕРВА НА ГЛАДКУЮ
МЫШЦУ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВОЗБУЖДАЮЩЕЙ
И ТОРМОЗЯЩЕЙ ИННЕРВАЦИИ

Р. С. Орлов

Кафедра нормальной физиологии 1-го Медицинского института им. акад. И. П. Павлова,
Ленинград

Исследования механизма передачи тормозящих импульсов в различных отделах ц. н. с. (Eccles, 1959, 1962; Костюк, 1959), в нервно-мышечных синапсах ракообразных (Fatt, Katz, 1953), в синапсах блуждающего нерва с клетками сердечной мышцы (Castillo, Katz, 1955; Hutter, Trautwein, 1956) выявили принципиальное сходство: торможение, развивающееся в постсинаптической структуре при возбуждении тормозящих синапсов, представляет собою волну гиперполяризации (ТПСП). Градуально нарастающая гиперполяризация мембраны клеток гладкой мышцы *m. retractor penis* собаки наблюдалась в ответ на раздражение постганглионарного парасимпатического нерва (Орлов, 1961а).

В настоящем сообщении приводятся материалы о механизме синаптической передачи тормозящих импульсов с нерва на гладкую мышцу и о взаимодействии возбуждающих и тормозящих импульсов в процессе передачи.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на 32 собаках под морфинно-уретановым наркозом. Методика препаровки и внутриклеточного отведения потенциалов гладкой мышцы описана ранее (Орлов, 1961а). Вмешательство в функцию холинергических синапсов производилось посредством оперативного удаления большей части поджелудочной железы и перевязки ее протоков (Кибяков, Узбеков, 1950), а также путем введения курареподобного препарата *d*-губокуарина (ДТК), сернокислого атропина и солянокислого эзерина. Способы введения и дозы указаны по ходу изложения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ритмическое раздражение постганглионарного парасимпатического нерва прямоугольными импульсами вызывает первичную гиперполяризацию мембраны гладкомышечных клеток ретрактора. Возникает ли она в ответ только на ритмическую стимуляцию или же и одиночные стимулы могут вызывать появление отдельных тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП), сходных с ТПСП, наблюдаемыми в других тормозящих синапсах?

Раздражение парасимпатического нерва одиночными прямоугольными стимулами длительностью от 5 до 25 мсек. не вызывает ТПСП (рис. 1, а). Ритмическая стимуляция прямоугольными импульсами длительностью 15 мсек. с частотой 1 в 2 сек. не вызывает порогового ТПСП. Сдвиги «мембранного потенциала (МП) при длительной (2—3 мин.) стимуляции парасимпатического нерва с указанной частотой не достигают критической величины, оставаясь в пределах «спонтанных» флюктуаций МП. Увеличение частоты раздражения до 2—3 в 1 сек. приводит к развитию ТПСП, достигающего критической пороговой величины 15 ± 2 мВ и вызывающего активное расслабление мышцы (рис. 1, б). Дальнейшее нарастание частоты стимуляции до 15—20 в 1 сек. сопровождается

укорочением латентного периода и возрастанием крутизны ТПСП (рис. 1, в). Так, если при частоте стимуляции 2—3 в 1 сек. латентный период ТПСП составляет 1.5—2 сек., то при частоте 15 в 1 сек. он укорачивается до 0.5—0.6 сек. Следовательно, тормозной гиперполяризационный потенциал, возникающий в ответ на ритмическую стимуляцию, испытывает

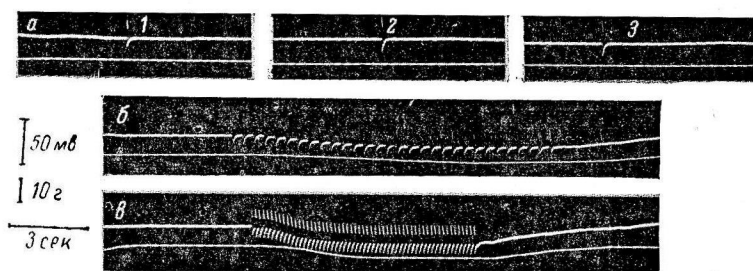


Рис. 1. Изменения мембранного потенциала при раздражении тормозящего нерва одиночными и ритмическими стимулами умеренной частоты.

Сверху вниз: уровень мембранного потенциала и артефакты раздражения; механограмма напряжения мышцы. а — отдельные стимулы длительностью 10 (1), 15 (2), 25 (3) мсек.; б — частота стимуляции 3 в 1 сек.; длительность импульсов 10 мсек.; в — частота стимуляции 10 в 1 сек. длительность импульсов 10 мсек.

На всех кривых отметка времени — 3 сек., калибровки 50 мВ, масштаб напряжения мышц — 10 г.

облегчение. Однако уже частота 50—60 в 1 сек. при длительности стимулов 8—10 мсек. вызывает противоположный эффект — латентный период ТПСП удлиняется и величина МП возвращается к исходному уровню (рис. 2, а). Эффект «высокочастотного» раздражения тормозящего нерва,

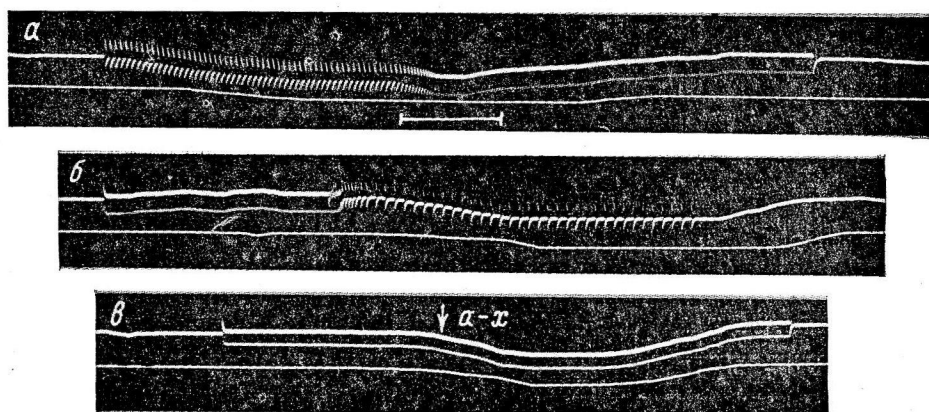


Рис. 2. Изменения мембранного потенциала при раздражении тормозящего нерва.

а — переход от частоты 10 в 1 сек. к частоте 50 в 1 сек.; б — переход от частоты 60 в 1 сек. к частоте 8 в 1 сек.; в — ТПСП при действии ацетилхолина (стрелка — момент нанесения) на клетку во время стимуляции 60 в 1 сек. Длительность стимулов 10 мсек.

Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

по-видимому, является реакцией типа «пессимум» на субсинаптическом уровне. В пользу высказанного предположения говорят следующие факты.

Применение высокой частоты раздражения с начала стимуляции не вызывает ТПСП, достигающего пороговой величины. Замена частоты «пессимум» (60 в 1 сек.) на частоту «оптимум» (15 в 1 сек.) сопровождается появлением порогового ТПСП (рис. 2, б). Ацетилхолин ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл), прикладываемый к клеточной поверхности во время раздражения

тормозящего парасимпатического нерва частотой «пессимум», вызывает ТПСР (рис. 2, в).

Апликация ацетилхолина в указанной концентрации вызывает гиперполяризацию и расслабление мышцы. Было высказано предположение, что градуально нарастающая гиперполяризация вызывается ацетилхолином, выделяющимся в ответ на раздражение парасимпатического нерва (Орлов, 1961а). Участие того или другого медиатора в передаче импульса можно выявить, используя направленное воздействие на пре- или постсинаптический аппарат соответствующей иннервации. Для воздействия на процесс высвобождения ацетилхолина использовались физиологический и фармакологический методы: в первом случае — удаление большой массы поджелудочной железы и перевязка выводных протоков ее; во втором — внутриартериальное введение ДТК. Инактивация холинэргического рецептора гладкомышечной клетки и фермента, гидролизующего ацетилхолин, осуществлялась соответственно атропином и эзерином, вводимыми внутриартериально.

Опыты ставились на 6—9-й дни после депанкреатизации, т. е. в сроки, когда изменения в функциональном состоянии холинэргических синапсов наиболее выражены. По сравнению с интактными животными у оперированных частотный порог для ТПСР сдвинул в сторону высоких частот. В норме для возникновения ТПСР пороговая частота составляет 2—3 в 1 сек., у депанкреатизированных животных — 5—6 в 1 сек. Кроме того, увеличивается латентный период ТПСР. В клетках депанкреатизированных животных облегчение ТПСР, которое проявляется в уменьшении латентного периода, выражено незначительно. В таблице приве-

Латентный период ТПСР (в сек.) клеток m. retractor penis до и после удаления поджелудочной железы

Показатели	Частота стимуляции в 1 сек.											
	4		5		8		10		15		20	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
	1.8	3.2	1.6	3.1	1.1	1.9	1.0	2.0	0.7	2.8	1.2	3.2
	2.3	3.0	2.1	2.8	0.9	2.0	0.9	1.9	0.8	2.9	0.9	3.0
	1.5	2.1	2.0	2.6	1.3	1.7	0.8	2.1	0.6	3.2	1.1	3.6
	1.7	3.4	1.4	2.7	1.5	2.0	1.0	2.3	0.5	3.0	0.8	2.9
	2.1	2.6	1.9	3.0	0.8	2.2	0.6	2.0	0.8	3.1	0.7	3.1
	1.9	2.7	2.0	2.5	1.4	1.9	0.8	2.5	1.0	3.5	1.0	3.4
	1.5	3.1	1.4	3.0	1.7	2.0	0.5	2.6	0.5	2.7	0.7	3.5
	2.0	2.8	1.2	2.4	1.0	2.3	0.5	3.0	0.7	2.8	1.1	2.7
	3.1	3.0	2.2	2.5	0.8	1.8	0.8	3.1	0.6	2.9	1.0	2.6
	1.5	3.2	1.2	2.7	1.0	1.7	1.0	2.9	0.6	3.0	0.8	3.0
$\bar{x}$..	1.9	2.9	1.7	2.73	1.15	1.95	0.79	2.44	0.68	2.99	0.93	3.1
S ..	± 0.14	± 0.37	± 0.12	± 0.22	± 0.3	± 0.17	± 0.16	± 0.14	± 0.14	± 0.22	± 0.17	± 0.14
S_x ..	± 0.04	± 0.11	± 0.04	± 0.07	± 0.09	± 0.05	± 0.09	± 0.04	± 0.04	± 0.06	± 0.05	± 0.04
P ..	< 0.01		< 0.01		< 0.05		< 0.01		< 0.01		< 0.01	

Примечания: I — опыт до удаления поджелудочной железы; II — опыт после удаления поджелудочной железы. Длительность отдельной серии стимулов 10—15 сек.; интервал между сериями 40 сек.

дены результаты измерений латентного времени ТПСР у интактного животного и после удаления поджелудочной железы (у каждого — в 10 клетках) при действии серий стимулов возрастающей частоты. Из данных таблицы очевидна разница в величине латентного периода: в клетках интактного животного скрытое время ТПСР уменьшается, а в клетках оперированного животного возрастает.

ДТК (2 мл, $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл) вводился в а. dorsalis penis за 30—40 мин. до начала опыта. На фоне действия ДТК ритмическая стимуляция парасимпатического нерва не вызывает ТПСП (рис. 3, а, б). В ряде случаев вместо ТПСП наблюдался возбуждающий потенциал. Возникновение последнего, по-видимому, объясняется присутствием адренергических волокон в составе парасимпатического нерва (Хамитов, 1953). Через 1.5—2 часа эффекты раздражения парасимпатического нерва постепенно восстанавливались.

Атропин (2 мл, $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл) уменьшает ТПСП. Через 30 мин. после введения атропина в 45% случаев стимуляция тормозящего нерва ока-

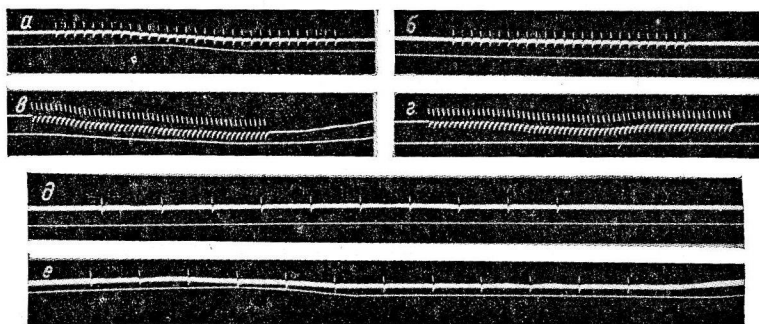


Рис. 3. Изменения мембранного потенциала при раздражении тормозящего нерва до и после действия ДТК (а, б), атропина (в, г), эзерина (д, е).

Длительность стимулов 10 мсек.
Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

зывалась неэффективной, в остальных — амплитуда ТПСП не достигала критической величины и, несмотря на некоторое увеличение МП, мышца не расслаблялась. Ответная реакция на раздражение возбуждающего нерва при действии ДТК и при введении атропина, оставалась не нарушенной.

Инъекция солянокислого эзерина (2 мл, $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) изменяла частотный порог и латентный период ТПСП. Через 20 мин. после введения эзерина ТПСП можно было вызвать уже при стимуляции с частотой 0.5—1 в 1 сек. (рис. 3, д, е). Наиболее короткий латентный период ТПСП после эзеринизации отмечен при частоте 10 в 1 сек., а в интактной мышце — при 15—20 в 1 сек.

Двойной нервный контроль над гладкой мышцей предполагает какие-то механизмы взаимодействия обеих иннерваций. В литературе имеется большое количество работ, вскрывающих биохимические стороны взаимосвязи между холин- и адренергическими нервами (Райскина, 1962). Однако вопрос о взаимодействии возбуждающих и тормозящих импульсов на клеточном уровне непосредственно в процессе активности адренергической и холинергической иннервации не выяснен. Для решения этого вопроса производилось исследование электрических потенциалов гладкомышечных клеток во время одновременного и последовательного раздражения возбуждающих и тормозящих нервов.

После раздражения в течение 15 сек. постганглионарного симпатического нерва (5 в 1 сек.) начиналось раздражение постганглионарного парасимпатического нерва с той же частотой при продолжающейся стимуляции симпатического нерва. Подключение стимуляции тормозящего нерва, а также увеличение частоты раздражения тормозящего нерва до оптимума (15—20 в 1 сек.) или снижение частоты стимуляции возбуждающего нерва до 1 в 1 сек. не изменяло характера ответа (рис. 4, а, б).

Не оказывало влияния и уменьшение продолжительности предварительного раздражения возбуждающего нерва до 2 сек. (рис. 4, в). Следовательно, начавшееся возбуждение моторного нерва как бы запирает вход к мембране гладкомышечных клеток для тормозящих импульсов.

Каковы взаимоотношения возбуждающих и тормозящих импульсов, если вначале раздражать тормозящий нерв, а затем подключать стимуля-

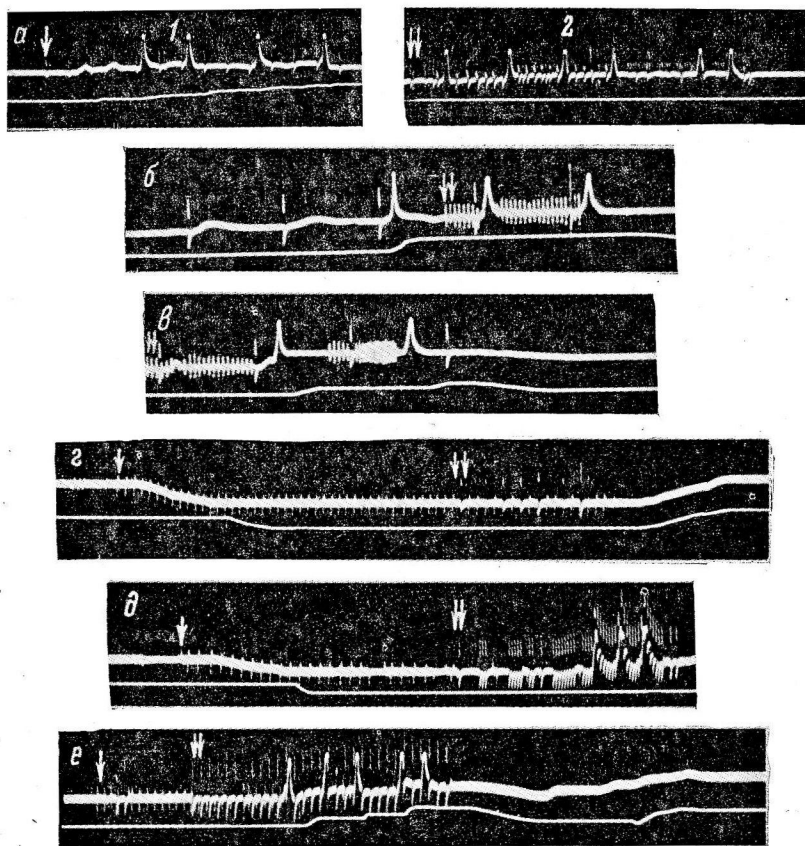


Рис. 4. Изменения мембранного потенциала при одновременном раздражении моторного и тормозящего нервов.

а — раздражение тормозящего нерва на фоне 15-секундной стимуляции возбуждающего нерва (одна стрелка — начало стимуляции возбуждающего нерва; две стрелки — подключение раздражения тормозящего нерва); б — раздражение тормозящего нерва (начало — две стрелки) на фоне стимуляции возбуждающего нерва редкой частотой; в — раздражение тормозящего нерва через 2 сек. (две стрелки) после начала стимуляции возбуждающего нерва; г — раздражение возбуждающего нерва (две стрелки) на фоне 15-секундной стимуляции тормозящего нерва (одна стрелка); д — низкая частота стимуляции тормозящего нерва (одна стрелка) и действие на этом фоне раздражения возбуждающего нерва (две стрелки); е — стимуляция возбуждающего нерва (две стрелки) через 2 сек. после включения раздражения тормозящего нерва (одна стрелка).

Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

цию моторного нерва? Раздражение возбуждающего нерва на фоне предварительной стимуляции в течение 15 сек. тормозящего нерва частотой «оптимум» (15—20 в 1 сек.) в 50 пробах не влияло на характер ТПСР (рис. 4, в). В 15 пробах величина ТПСР уменьшилась. Однако, если снижать частоту стимуляции тормозящего нерва, приближая ее к пороговой (2—3 в 1 сек.), то раздражение возбуждающего нерва через такой же промежуток времени (15 сек.) изменяет ответную реакцию. ТПСР уменьшается и сменяется возникновением возбуждающих потенциалов — деполаризацией (рис. 4, д). Переключение с тормозящей реакции на возбу-

ждающую наступает и в тех случаях, когда частота стимулирования тормозного нерва оптимальна, но интервал между началом раздражения тормозящего и подключением стимуляции возбуждающего нерва укорачивается. Например, если раздражать тормозящий нерв с частотой 15 в 1 сек. и через 2—3 сек. начать раздражение возбуждающего нерва, то ТПСП сменяется деполяризацией (рис. 4, е). Следовательно, для развития устойчивого тормозного эффекта необходимо раздражение в течение достаточно длительного времени с оптимальной частотой.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты опытов показывают, что гиперполяризация мембраны гладкомышечных клеток возникает как первичная реакция в ответ на возбуждение постганглионарных парасимпатических волокон и по своей природе не отличается от ТПСП, возникающих при возбуждении других тормозящих синапсов. Однако ТПСП в синапсах гладкомышечных клеток, в отличие от клеток спинного мозга, не развивается на одиночные стимулы. Нарастание ТПСП до критической величины происходит градуально при пороговой частоте 2—3 в 1 сек. Необходимость ритмической стимуляции для возникновения ТПСП в клетках гладкой мышцы и градуальность его нарастания объясняются, по-видимому, тем, что «густота» распределения тормозящих синапсов в мышечной массе не велика. Не исключено также и то, что количество ацетилхолина, выделяющегося на отдельный импульс, недостаточно, либо ацетилхолин разрушается, не успев вызвать заметных сдвигов мембранного потенциала. Действительно, опыты с эзеринизацией мышцы показывают, что в условиях инактивации холинэстеразы и накопления синаптического ацетилхолина пороговая частота возникновения ТПСП смещается в сторону низких частот.

Отсутствие данных о тонком строении вегетативных нервных окончаний, а также о морфологическом взаимоотношении между возбуждающими и тормозящими синапсами затрудняет объяснение полученных данных. В какой-то мере можно использовать наиболее полно обоснованную гипотезу Хилларпа (Hillarp, 1959). Суть ее заключается в следующем. Иннервация гладкой мышцы осуществляется посредством так называемого «autonomic groundplexus» — автономного основного нервного сплетения. Матрицу этого сплетения составляет мелкочаечистая сеть, образованная анастомозирующими между собою тяжами, прядями терминального шванновского плазмодия. Эта сеть непосредственно накладывается на поверхность мышечных клеток и, по-видимому, контактирует со всеми эффекторными клетками. Аксоны из претерминальных нервных пучков проникают в тяжи этой мелкопетливой сети. Проходя в составе тяжей, каждый терминальный аксон разветвляется и по ходу своего ветвления иннервирует некоторое количество клеток или клеточных комплексов, образуя нейро-моторную единицу. К каждой нейро-моторной единице конвергируют несколько постганглионарных нейронов, терминальные разветвления аксонов которых проходят внутри отдельных тяжей основного сплетения. На основании гипотезы можно объяснить двойную иннервацию эффекторных гладкомышечных клеток без постулирования существования двух независимых иннервационных структур, так как, по мнению Хилларпа, терминальные аксоны симпатического и парасимпатического нейронов могут включаться в одно и то же основное сплетение.

Результаты наших опытов с одновременным раздражением возбуждающих и тормозящих нервов показывают, что возбуждающие и тормозящие концевые аксоны имеют общий вход к мембране каждой гладкомышечной клетки. Достаточно сильное возбуждение тормозящего и возбуждающего нерва занимает концевую иннервационную структуру, препятствуя проявлению эффектов другой иннервации. По-видимому,

возбуждение одной из систем не нейтрализует работу противоположной системы, а как бы запирает вход для импульсов, идущих от нее к гладкомышечной клетке.

Исследуя сократительные реакции *m. retractor penis* кошек в ответ на одновременную стимуляцию симпатического и парасимпатического нервов, Оппенгеймер (Oppenheimer, 1938) показал, что сократительные ответы мышцы в широких пределах частоты стимуляции возбуждающего нерва не нарушаются и подключением стимуляции парасимпатического нерва достаточно высокой частоты. В наших экспериментах мы также обнаружили, что стимуляция моторного (возбуждающего) нерва широким спектром частот полностью выключает влияние тормозящих импульсов на постсинаптическую мембрану. Тормозящее влияние оказывается менее устойчивым. Например, при пороговой частоте стимуляции парасимпатического нерва подключение раздражения симпатического нерва переводит клетку из тормозного в активное состояние. К такому же эффекту приводит подключение стимуляции симпатического нерва вслед за раздражением парасимпатического нерва частотой «оптимум».

Таким образом, в двойной иннервации исследуемой мышцы влияние возбуждающих нервов преобладает над тормозящими. Это обусловливается, по-видимому, тем, что в окончаниях возбуждающего симпатического нерва происходит постоянная секреция медиатора, регистрируемая при внутриклеточном отведении в виде «миниатюрных» спонтанных потенциалов (Burnstock, Holman, 1961; Орлов, 1961б). Постоянная секреторная активность адренергического нерва повышает возбудимость эффекторных клеток к симпатическому медиатору, облегчает включение возбуждающих синапсов и затрудняет деятельность тормозящих.

ВЫВОДЫ

1. Раздражение постганглионарного парасимпатического нерва одиночными прямоугольными импульсами не вызывает в клетках *m. retractor penis* тормозящего постсинаптического потенциала (ТПСП), нарастающего до пороговой величины. ТПСП пороговой величины (в пределах 15 ± 2 мВ) наблюдается в ответ на ритмическое раздражение с частотой не менее 1—3 в 1 сек. Латентный период ТПСП колеблется от 1 до 2 сек. при частоте раздражения 2—3 в 1 сек. и укорачивается до 0.5—0.6 сек. при частоте 15—20 в 1 сек.

2. Стимуляция постганглионарного парасимпатического нерва частотой свыше 50 в 1 сек. вызывает пресинаптическое торможение, проявляющееся в падении амплитуды и увеличении латентного периода ТПСП.

3. ТПСП вызывается ацетилхолином, выделяющимся в окончаниях парасимпатического нерва. После удаления поджелудочной железы наблюдается сдвиг частотного порога в сторону большей частоты и увеличение латентного периода ТПСП. После введения ДТК возбуждение парасимпатического нерва не вызывает ТПСП. Атропин блокирует холинергический рецептор гладкомышечных клеток. Эзерин вызывает сдвиг порога в сторону низких частот и укорочение латентного периода ТПСП.

4. Одновременная стимуляция возбуждающего и тормозящего нервов не приводит к взаимной нейтрализации эффектов. При одновременном раздражении преобладает возбуждающий эффект.

ЛИТЕРАТУРА

- Кибыков А. В., А. А. Узбеков, Бюлл. exper. биол. и мед., 29, 3, 1950.
Костюк П. Г. Двухнейронная рефлекторная дуга. Медгиз, М., 1959.
Орлов Р. С., Физиолог. журн. СССР, 47, № 500, 1961а; I Всесоюз. совещ. по вопр. физиол. вегетат. нервн. сист. и мозжечка, Реф. докл., 139, Ереван, 1961б.
Хамитов Х. С. О некоторых механизмах нервно-рефлекторной регуляции гладкой мышцы. Дисс. Казань, 1953.

- Burnstock G., M. Holman, *Journ. Physiol.*, *155*, 115, 1961.
Castillo del J., B. Katz, *Nature*, *175*, 1035, 1955.
Eccles J. C., *Ann. New York Acad. Sci.*, *81*, 247, 1959; *Ergebn. Physiol.*, *51*, 299, 1962.
Fatt P., B. Katz, *Journ. Physiol.*, *121*, 374, 1953.
Hillarp N. A., *Acta physiol. scand.*, *46*, Suppl. 157, 1959.
Hutter O. F., N. Trautwein, *Journ. gen. Physiol.*, *39*, 715, 1956.
Oppenheimer M. J., *Am. Journ. Physiol.*, *122*, 745, 1938.

Поступило 23 XI 1962

TRANSMISSION OF INHIBITORY IMPULSES FROM NERVE TO SMOOTH MUSCLE

By *R. S. Orlov*

From the Department of Physiology, I. P. Pavlov Medical Institute, Leningrad

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У КРУГЛОРОТЫХ
И ХРЯЩЕВЫХ РЫБ

Л. Г. Лейбсон, Э. М. Плисецкая и Е. М. Стабровский

Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Исследования, выполненные на куриных эмбрионах, показали, что по мере развития организма реакция на введение инсулина меняется. Вначале основная роль в возникновении инсулиновой гипогликемии принадлежит печени, мышцы включаются в реакцию на гормон только к 15-го дня эмбриональной жизни (Лейбсон, 1951; Лейбсон с соавт., 1961, 1962).

Изучение инсулинового эффекта в эмбриогенезе привело нас к вопросу о характере реакции на инсулин у позвоночных животных, стоящих на различных ступенях филогенеза, и, в частности, у круглоротых и хрящевых рыб.

Литературные данные, касающиеся углеводного обмена у этих низших позвоночных животных, немногочисленны. Несколько работ посвящено уровню гликемии у миног (White, 1928; McCay, 1931; Barrington, 1942). Большое количество исследований выполнено на скатах и акулах, причем у них изучалось не только уровень гликемии (Diamare, 1905, 1906, 1908; Fandard, Ranc, 1914; Lang, Macleod, 1920; Scott, 1921; White, 1928; Kisch, 1929; Fremont-Smith, Dailey, 1932; Florkin, 1936, и др.), но и определялась концентрация гликогена в печени и в мышцах (Bottazzi, 1907; Kilborn, Macleod, 1920; Suyama a. o., 1960, и др.). Все известные нам сведения о влиянии инсулина на содержание сахара в крови рыб получены на костистых рыбах. На представителях этой же группы животных выполнена и единственная обнаруженная нами работа, касающаяся изменения концентрации гликогена в печени и мышцах рыб после введения инсулина (Root a. o., 1931).

Таким образом, даже содержание углеводов в норме в различных органах у круглоротых и хрящевых рыб изучено недостаточно, а влияние инсулина на углеводный обмен не исследовано совсем.

Задачей настоящей работы явилось определение уровня гликемии и концентрации гликогена в печени и мышцах у названных животных в норме и под влиянием инсулина. Работа проведена на представителях круглоротых — миногах и хрящевых рыб — скатах.

МЕТОДИКА

Балтийские или невские миноги (*Lampetra fluviatilis* L.) обоего пола весом от 50 до 80 г были добыты во время осеннего хода в Неве и в течение 2—6 недель содержались в садке. После доставки в лабораторию животные находились в плоских кристаллизаторах с невской водой, сменявшейся каждый день. Температуру воды поддерживали на уровне 4—6°.

Скаты-хвостоколы (*Trygon pastinaca* L.), молодые особи обоего пола весом в 200—500 г, выловлены осенью в Черном море, в районе Севастополя. Скатов вначале помещали в большой аквариум Севастопольской биостанции с аэрируемой проточной морской водой (температура воды 15—18°). За сутки до начала опыта их пересаживали в меньший аквариум с проточной водой (после этого рыб не кормили).

Кровь у миног получали, отрезая кусочек хвостовой части и давая крови стекать на часовое стекло с сухим гепарином. У скатов кровь брали из артериального конуса стеклянной грубой с оттянутым концом. Во время этой процедуры через жабры рыбы пропускали проточную морскую воду во избежание асфиксии, которая, как показано рядом исследователей (Fandard, Ranc, 1914; Scott, 1921; Menten, 1927; Kisch, 1929), может резко повысить уровень гликемии.

Сахар крови у всех животных исследовали однократно методом Хагедорна—Иенсена (Hagedorn, Jensen, 1923). Следует помнить, что этот метод позволяет получать величины не истинного сахара, а общей редуцирующей способности крови. Специально выполненные работы (White, 1928; Fremont-Smith, Dailey, 1932) показали, однако, что в крови хрящевых рыб, в отличие от костистых, почти весь открываемый сахар

относится к обрабатываемому. Анализ гликогена в печени и мышцах выполнялся антроновым методом по Зейфтеру с соавторами с предварительным осаждением гликогена этанолом (Seifter a. o, 1950). У миног брали кусочки мышц боковой стенки тела выше анального отверстия, у скатов — кусочки мышц брюшного плавника.

Инсулин во всех опытах вводился внутривенно — миногам по 50—80 единиц/кг веса животного (по 4 единицы каждой особи), скатам или по 20—50 единиц/кг веса, или по 80—200 единиц/кг (соответственно по 10 или по 40 единиц каждому животному). Раствор инсулина готовили из сухого препарата, содержащего 25 единиц в 1 мг, растворяя его в 0.6%-й уксусной кислоте до концентрации 40 единиц/мл, или употребляли продажный препарат, содержащий 40 единиц/мл. Объем жидкости, вводимый миногам, не превышал 0.1 мл, скатам — 1 мл. Об эффекте инсулина судили, сравнивая полученные результаты с данными контрольных животных, которым вместо инсулина вводили физиологический раствор (0.55—0.6%-й в опытах на миногах, 2—2.2%-й в опытах на скатах). В тех случаях, когда употребляли сухой инсулин, разведенный уксусной кислотой, физиологический раствор также подкисляли.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Уровень гликемии у миног по мере их пребывания в лаборатории менялся. В первые часы после привоза содержание сахара в крови резко возрастало, а затем оно постепенно снижалось в течение 5—6 дней и

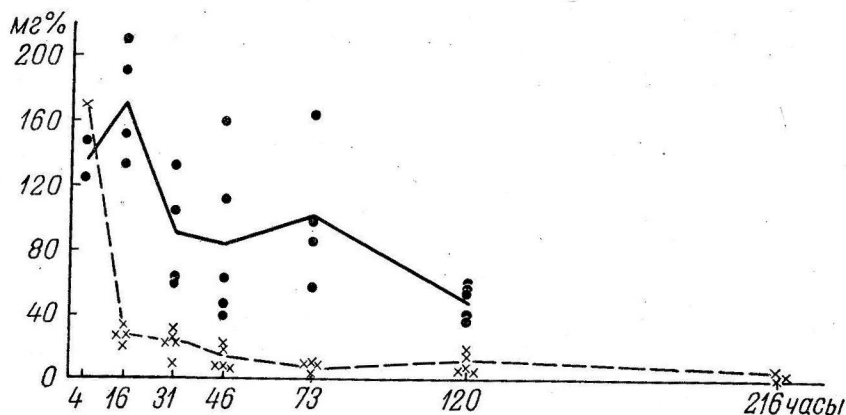


Рис. 1. Влияние инсулина на уровень гликемии у миног.

По оси абсцисс — время (в час.) после введения инсулина или физиологического раствора; по оси ординат — концентрация сахара в крови (в мг%) у отдельных контрольных животных (кружки) и после введения инсулина (кресттики). Соответствующие кривые проведены через средние значения.

возвращалось к норме (40—50 мг%). Такие изменения наблюдались как у интактных животных, не подвергавшихся никаким воздействиям, так и у контрольных животных.

Введение инсулина вызывало снижение сахара крови до уровня 6—7 мг% (рис. 1). Гипогликемия держалась в течение 9 суток (более длительных экспериментов не ставили), причем животные по своему внешнему виду и поведению не отличались от контрольных, судорожных симптомов у них не обнаруживалось.

Результаты определения гликогена в печени и мышцах у миног приведены на рис. 2 и 3. Концентрация его у контрольных животных в различные дни опыта значительно варьирует. После введения инсулина концентрация гликогена как в печени, так и в мышцах увеличивается, однако увеличение это более выражено в печени, чем в мышцах.

При статистической обработке материала различие средних данных, относящихся к печени, достоверно во всех случаях, кроме 2 (опыты через 16 и 24 часа после инъекции инсулина). В мышцах же концентрация гликогена, хотя и увеличивается, но вследствие больших величин стандартной ошибки средней эффект достоверен только в 2 опытах.

В литературе имеются указания, что у хрящевых рыб наблюдаются не только видовые, но и значительные индивидуальные колебания гликемии (White, 1928; Kisch, 1929; Fremont-Smith, Dailey, 1932, и др.).

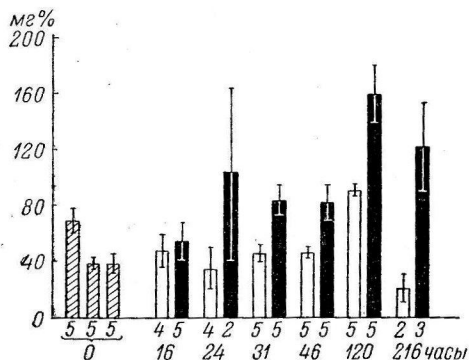


Рис. 2. Влияние инсулина на концентрацию гликогена в печени у миног.

Высота столбиков — концентрация гликогена (в мг%). Заштрихованные столбики — у интактных животных, белые — у контрольных, черные — после введения инсулина. По оси абсцисс — время (в час.) после введения инсулина и физиологического раствора; цифры под столбиками — количество животных, использованных для опыта. Вертикальные линии — стандартная ошибка средней.

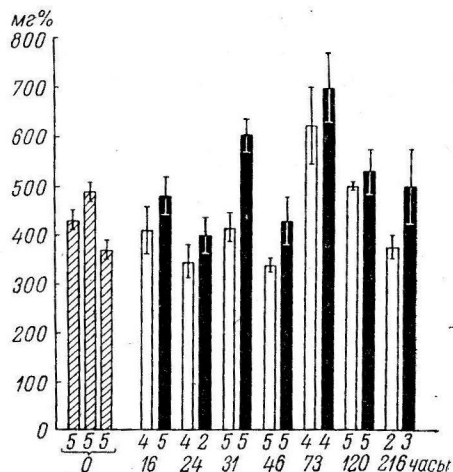


Рис. 3. Влияние инсулина на концентрацию гликогена в мышцах у миног.

Обозначения те же, что и на рис. 2.

В отличие от этих авторов, мы обнаружили очень постоянную концентрацию сахара в крови как у интактных, так и у контрольных скатов (рис. 4). В сред-

нем величина гликемии у интактных животных равнялась 36 ± 1.8 мг%. После введения инсулина развивалась гипогликемия. Содержание са-

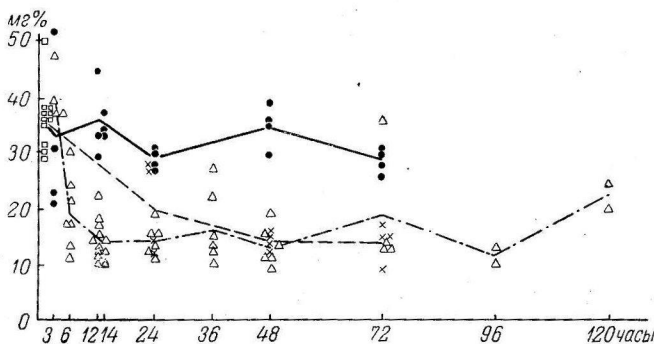


Рис. 4. Влияние инсулина на уровень гликемии у скатов.

Результаты анализов у отдельных интактных животных (квадратики), у контрольных (кружочки), после введения инсулина по 10 единиц (крестики) и по 40 единиц (треугольники). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

хара в крови резко снижалось, причем доза инсулина определяла лишь крутизну снижения, но не величину гликемии. Гипогликемия держалась на протяжении 5 суток (всего времени проведения опыта). Однако в отличие от миног скаты уже через 24 часа начинали проявлять беспокойство. Рыбы производили судорожные плавательные движения, утрачивали равновесие и часами неподвижно лежали на дне брюхом вверх. К исходу 3—4 суток часть животных погибала.

У нескольких рыб к концу опыта найдены величины сахара крови, приближающиеся к норме. Так как кровь брали на исследование однократно, нельзя определить, была ли гипогликемия по каким-то причинам с самого начала выражена менее резко или уровень сахара крови постепенно начал повышаться.

У интактных скатов, так же как и у животных, получавших физиологический раствор, концентрация гликогена в печени и мышцах была более

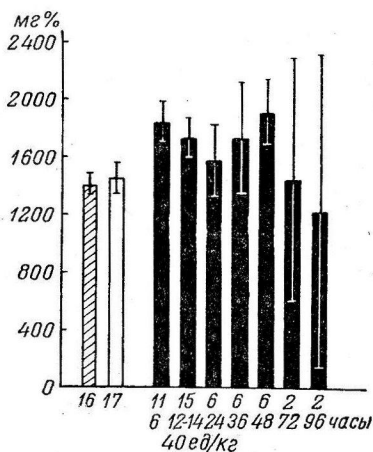


Рис. 5. Влияние инсулина на концентрацию гликогена в печени у скатов.

Обозначения те же, что и на рис. 2.

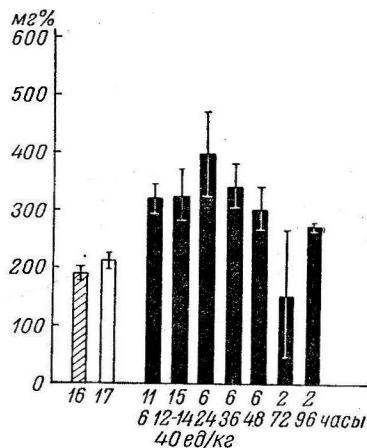


Рис. 6. Влияние инсулина на концентрацию гликогена в мышцах у скатов.

Обозначения те же, что и на рис. 2.

или менее постоянной, поэтому средние значения ее служили контролем для всех опытов (рис. 5 и 6).

Введение инсулина приводило к увеличению концентрации гликогена как в печени, так и в мышцах скатов. Однако в мышцах оно проявлялось отчетливее, чем в печени. Лишь в тех случаях, когда в мышцах по каким-то причинам увеличения концентрации гликогена не наблюдалось, в печени такое увеличение было выражено очень сильно. Через 3—4 суток эффект инсулина как в печени, так и в мышцах сглаживался.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Чем объяснить гипергликемию у миног после доставки их в лабораторию? Аналогичные сдвиги в уровне сахара крови у рыб при помещении их в аквариум наблюдали и другие авторы. Некоторые из них объясняли эти сдвиги асфиксией (Simpson, 1926; Menten, 1927; Kisch, 1929, и др.), другие — изменением температуры воды с последующей адаптацией животных к новым условиям (Пегель, Реморов, 1959, и др.).

Низкий уровень гликогена в печени миног объясняется, возможно, особенностью их биологии, известно, что, войдя осенью в Неву, эти животные перестают питаться.

У костистых рыб отмечена малая чувствительность к инсулину, что принуждало вводить этим животным очень большие дозы гормона для получения заметного эффекта (Houssay, Rietti, 1924; Mann, Bollman, Magath, 1924; McCormick, Macleod, 1925; Gray, 1928; Gray, Hall, 1930; Vorhauer, 1938; Falkmer, 1961, и др.). Мы также пользовались сравнительно большими дозами инсулина.

По сравнению с вышшими животными действие инсулина на рыб развивается медленно. Вероятно, как это и предполагает ряд исследователей (Huxley, Fulton, 1924; Olmstedt, 1924), такая затянута процесс-

сов связана с низкой температурой окружающей среды и температурой тела холоднокровных животных.

Кроме того, нужно подчеркнуть практическую неспособность круглоротых и хрящевых рыб (по крайней мере в промежутки времени, исследованный нами, и при употреблявшихся дозах гормона) возвращать к норме уровень гликемии. По-видимому, на этой стадии филогенетического развития регуляция гликемии недостаточна и еще отсутствуют или слабо развиты механизмы, которые у высших позвоночных получили название контраинсулярных.

Известно, что на определенных стадиях эмбрионального развития куриных эмбрионов, когда, как предполагается, еще не вступили в строй контраинсулярные механизмы (Лейбсон, 1962), после введения инсулина наблюдается более длительная гипогликемия, чем у животных старшего возраста (Zwilling, 1948; Thommes, Tambornino, 1960).

Местом приложения гипогликемического действия инсулина у миног служит в основном печень, у скатов — мышцы и печень. У костистых рыб кратковременное увеличение концентрации гликогена после введения инсулина происходит только в мышцах (Root et al., 1931).

Преимущественное влияние инсулина на печень у миног может объясняться несколькими причинами. Во-первых, низким содержанием гликогена в печени, хотя мы не можем в настоящий момент сказать, свойственна ли эта особенность данным животным вообще или возникает, когда они перестают питаться. Во-вторых, усиленным гликонеогенезом. Из ряда работ (Тилик, 1932; Иванова-Берг, Соколова, 1959) известно что осенняя минога характеризуется высоким содержанием жира, количество которого уменьшается по мере приближения нереста в 2.5—3.5 раза. Организм миноги обедняется в этот период также белком. Можно полагать, что оба вещества превращаются в углеводы, используемые в дальнейшем для поддержания жизнедеятельности животного. И, наконец, у столь низко стоящих на эволюционной лестнице животных, по всей вероятности, недостаточно развиты контраинсулярные механизмы, устраняющие гипогликемию. Все перечисленные выше условия благоприятствуют влиянию инсулина на печень животного (Лейбсон, 1962).

У скатов наряду с действием инсулина на мышцы наблюдается также и действие его на печень; у этих животных главную роль играет, по-видимому, последнее из указанных условий. Хотя у скатов, так же как у миног, имеется система хромаффиновых клеток (Balfour, 1878), эти клетки не образуют специального органа и, по всей вероятности, еще не способны реагировать на гипогликемию усиленным выделением адреналина в кровь.

Следует иметь в виду, что контраинсулярные механизмы не ограничиваются симпато-адреналовой системой. Речь может идти также о глюкагоне, кортикостероидах, инсулиназе и т. д., однако о роли всех этих факторов в регуляции углеводного обмена у круглоротых и хрящевых рыб известно очень мало.

На основании полученных в настоящей работе результатов можно высказать мысль, что по мере филогенетического развития участие печени в возникновении инсулиновой гипогликемии уменьшается, а значение мышц возрастает. В этом отношении улавливаются черты сходства между фило- и эмбриогенезом.

Пользуемся случаем выразить благодарность Дирекции и сотрудникам Севастопольской биостанции АН УССР за создание благоприятных условий для работы и дружеский к ней интерес.

ВЫВОДЫ

1. Внутривентральное введение инсулина вызывает у круглоротых (миног) и хрящевых рыб (скатов) резкую гипогликемию, которая развивается сравнительно медленно и продолжается длительное время (до 5—9 суток).

2. Введение инсулина приводит у миног к отчетливому увеличению концентрации гликогена в печени и незначительному — в мышцах. У скатов эффект инсулина проявляется в увеличении концентрации гликогена в мышцах и в меньшей степени в печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванова-Берг М. М., М. М. Соколова, *Вопр. ихтиол.*, 13, 156, 1959.
 Лейбсон Л. Г., *Физиол. журн. СССР*, 37, № 3, 343, 1951; *Сахар крови*. Изд. АН СССР, М.—Л. 1962.
 Лейбсон Л. Г., З. П. Желудкова, Э. М. Плисецкая, Е. М. Стабровский, *Физиол. журн. СССР*, 47, № 7, 900, 1961.
 Лейбсон Л. Г., М. Н. Перцева, Э. М. Плисецкая, Л. Г. Огородникова, *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 53, № 3, 39, 1962.
 Пегель В. А., В. А. Реморов, *Научн. докл. высш. школы, серия биол. наук*, № 3, 86, 1959.
 Тилик З. Е., *Изв. Всесоюз. инст. озерн. и речн. рыбн. хоз.*, 14, 149, 1932.
 Balfour F. M. A monograph on the development of elasmobranch fishes. London, 1878.
 Barrington E. J. W., *Journ. Exper. Biol.*, 19, № 1, 45, 1942.
 Bottazzi P., *Arch. ital. biol.*, 48, 299, 1907.
 Diamare V., *Zs. Physiol.*, 19, № 16, 545, 1905; 20, № 19, 617, 1906; 21, № 26, 863, 1908.
 Falkmer S., *Acta Endocrinol., suppl.* 59, 5, 1961.
 Fandard L., A. Ranc, *C. r. Soc. Biol.*, 76, № 1, 68, 1914.
 Florin M., *Bull. Acad. Belg. Cl. Sci.*, 22, 1185, 1936.
 Fremont-Smith F., M. E. Dailey, *Biol. Bull.*, 62, № 1, 37, 1932.
 Gray J. E., *Am. Journ. Physiol.*, 84, № 3, 566, 1928.
 Gray J. E., F. G. Hall, *Biol. Bull.*, 58, № 3, 217, 1930.
 Hagedorn H. C., B. N. Jensen, *Biochem. Zs.*, 135, 46, 1923.
 Houssay B. A., C. T. Rietti, *C. r. Soc. Biol.*, 91, № 1, 27, 1924.
 Huxley J. S., J. F. Fulton, *Nature*, 113, № 2833, 234, 1924.
 Kilborn L. G., J. J. R. Macleod, *Quart. Journ. exper. Physiol.*, 12, № 4, 317, 1920.
 Kisch B., *Biochem. Zs.*, 211, № 1-3, 276, 1929.
 Lang R. S., J. J. R. Macleod, *Quart. Journ. exper. Physiol.*, 12, № 4, 331, 1920.
 Mann F. C., J. L. Bollman, T. B. Magath, *Am. Journ. Physiol.*, 68, № 1, 115, 1924.
 McCay C. M., *Journ. biol. Chem.*, 90, № 2, 497, 1931.
 McCormick N. A., J. J. R. Macleod, *Proc. roy. Soc., sect. B.*, 98, № 687, 1, 1925.
 Menten M. L., *Journ. biol. Chem.*, 72, № 1, 249, 1927.
 Olmstedt J. M. D., *Am. Journ. Physiol.*, 69, № 1, 137, 1924.
 Root R. W., F. G. Hall, J. E. Gray, *Journ. biol. Chem.*, 91, № 1, 27, 1931.
 Scott E. L., *Am. Journ. Physiol.*, 55, № 3, 349, 1921.
 Seifter S., S. Dayton, B. Novic, E. Muntwyler, *Arch. Biochem., Biophys.*, 25, № 1, 191, 1950.
 Simpson W. W., *Am. Journ. Physiol.*, 77, № 2, 409, 1926.
 Suyama M., J. Koike, K. Suzuki, *Journ. Tokyo Univ. Fish.*, 46, № 1-2, 51, 1960.
 Thommes R. C., A. Tambornino, *Anat. Rec.*, 137, № 3, 397, 1960.
 Vorhauer H., *Biochem. Zs.*, 296, № 1-2, 90, 1938.
 White F. D., *Journ. biol. Chem.*, 77, № 2, 655, 1928.
 Zwilling E., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 67, № 2, 192, 1948.

Поступило 19 V 1962

EFFECT OF INSULIN ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN CYCLOSTOME AND ELASMOBRANCH FISH

By L. G. Leibson, E. M. Plisetskaya and E. M. Stabrovski

From the I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ АКТГ НА ВЕС НАДПОЧЕЧНИКОВ И СОДЕРЖАНИЕ В НИХ ХОЛЕСТЕРИНА У РАЗВИВАЮЩИХСЯ КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ

Т. И. Мазина

Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Известно, что введение адренокортикотрофного гормона (АКТГ) вызывает во взрослом организме значительное увеличение веса надпочечных желез и снижение в них количества холестерина. Полагают, что указанные изменения веса надпочечников и холестерина отражают активное состояние коркового вещества.

Литература по вопросу о влиянии АКТГ на надпочечники развивающегося организма очень бедна. При этом большинство исследований относится к постэмбриональному периоду жизни (Stammler а. о., 1950; Slover, 1955; Howard, Constable, 1956; Newcomer, 1957; Elton а. о., 1959; K. Milkovic, S. Milkovic, 1959). Несколько работ выполнено на эмбрионах (Case, 1952; Jones а. о., 1953; Parhon а. о., 1956; Christianson, Jones, 1957; Moog, Ford, 1957). Для оценки функционального состояния коры надпочечников в условиях стимуляции АКТГ авторы использовали разные критерии. Однако даже при применении одних и тех же тестов, полученные результаты настолько противоречивы, что составить какое-либо определенное представление довольно трудно.

Поэтому представлялось интересным, используя в качестве показателей активного состояния коры факт увеличения веса надпочечников и снижения в них холестерина, выявить способность этих желез реагировать на АКТГ в эмбриональный период развития. С этой целью нами были предприняты опыты на куриных эмбрионах. Данные о весе надпочечников и количестве в них холестерина у эмбрионов различных сроков инкубации приводятся в выполненной ранее работе (Мазина, 1962).

МЕТОДИКА

Для постановки экспериментов использовались яйца кур породы «белый леггорн» весом от 50 до 60 г. Эмбрионы брались для исследования, начиная с 11-дневного возраста. Холестерин определялся по методу Нобил и соавторов (Knobil а. о., 1954). АКТГ вводился в хориоалантоисную вену по способу, описанному Л. Г. Лейбсоном и Э. М. Плисецкой (1960), из расчета 0.05 единиц на 1 г веса. Проведенные опыты показали, что эта дозировка является безвредной и не нарушает нормального хода развития. Контрольные эмбрионы получали инъекцию физиологического раствора в объеме, соответствующем объему вводимого препарата. Надпочечники брались для анализа через 3, 6, 12 и 24 часа после введения АКТГ. Обе железы тщательно отпаривались и погружались в концентрированную уксусную кислоту. Пробирки с кислотой взвешивались до и после погружения в них надпочечников. Кроме валового содержания холестерина, вычислялась концентрация его. Определялся также вес эмбрионов. В каждом отдельном случае использовано по 6—7 эмбрионов в контрольной и опытной группах. Всего обследовано около 650 зародышей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные, полученные в опытах, представлены на четырех рисунках. Как видно на рис. 1, на котором демонстрируются результаты 1-й серии, уже через 3 часа после введения АКТГ у эмбрионов в возрасте 12—14 дней

отмечается снижение содержания холестерина на 19—30%. Соответственно падению количества холестерина в надпочечниках уменьшалась также и его концентрация. На весе надпочечных желез инъекция гормона существенным образом не отразилась. Однако у эмбрионов старшего возраста (около 15—18 дней) введение АКТГ вызывало постоянное увеличение веса надпочечников, хотя и незначительное; количество холестерина или вовсе не изменялось, или несколько снижалось. Концентрация холестерина, как правило, во всех случаях уменьшалась, но не существенно.

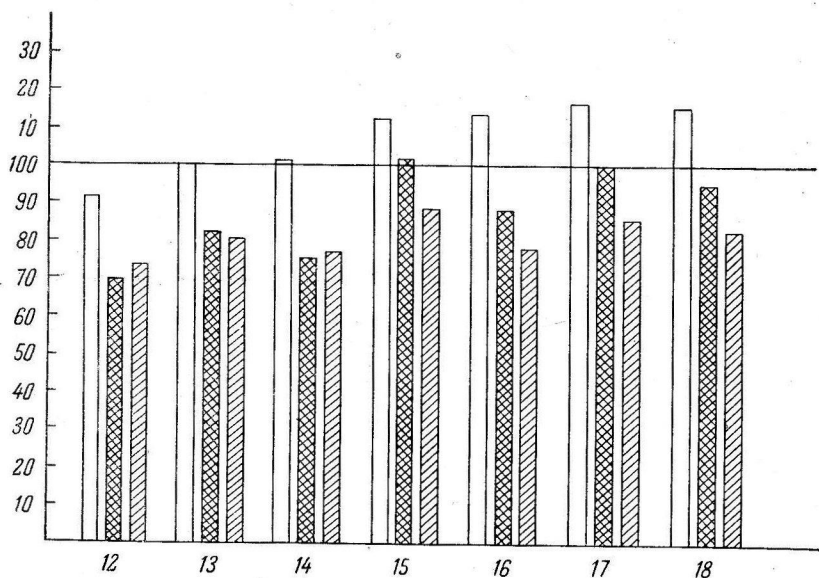


Рис. 1. Содержание холестерина в надпочечниках и их вес через 3 часа после введения АКТГ.

По оси ординат — изменения, наблюдавшиеся в опыте (в % по сравнению с контролем). По оси абсцисс — возраст эмбрионов (в днях). Горизонтальная линия — контрольный уровень. Столбики: белые — вес надпочечников, с двойной штриховкой — содержание холестерина, заштрихованные — концентрация холестерина.

Это падение концентрации обуславливалось, по-видимому, с одной стороны, некоторым увеличением веса надпочечных желез, с другой — снижением количества холестерина.

Наиболее четкие и демонстративные результаты были получены во 2-й серии экспериментов, где взятие материала производилось через 6 часов после введения гормона (рис. 2). У эмбрионов в возрасте 11 дней при инъекции АКТГ никакого снижения количества холестерина по сравнению с контролем не наблюдалось. Так же как и в 1-й серии, инъекция гормона вызвала у 12—14-дневных эмбрионов снижение валового содержания холестерина и его концентрации в надпочечных железах. Снижение это было выражено более резко, чем в 1-й серии опытов и оказалось статистически достоверным ($P < 0.02$).

У зародышей 15-дневного развития инъекция АКТГ дала иные результаты, чем в 1-й серии — количество холестерина также несколько снизилось, однако это снижение при статистической обработке оказалось недостоверным ($P > 0.1$). Между тем введение гормона вызывало резкое увеличение веса надпочечных желез — на 43—46% по сравнению с контролем. Резко изменена у эмбрионов этого возраста и концентрация холестерина. Указанная реакция надпочечников сохранялась до конца срока наблюдения, т. е. до 19 дней развития. Введение АКТГ цыплятам вызывало эффект такой же, как и на поздних стадиях эмбриогенеза.

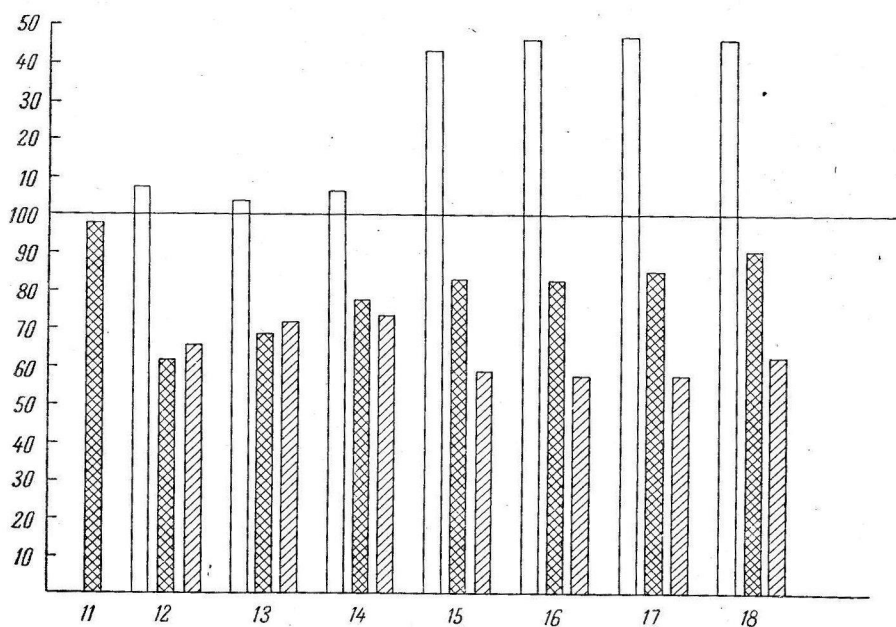


Рис. 2. Содержание холестерина в надпочечниках и их вес через 6 часов после введения АКТГ.

Для 11-дневных эмбрионов приводится только содержание холестерина, так как из-за малых размеров надпочечников на этой стадии тщательная препаровка и взвешивание последних трудно осуществимы. Обозначения те же, что и на рис 1.

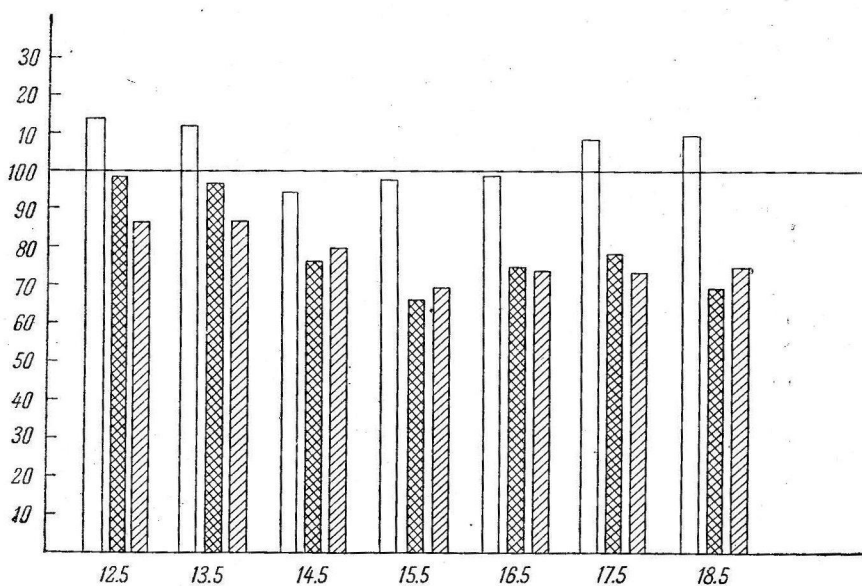


Рис. 3. Содержание холестерина в надпочечниках и их вес через 12 часов после введения АКТГ.

По оси абсцисс — возраст, когда эмбрионам производилась инъекция АКТГ. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Результаты 3-й серии опытов, в которых надпочечники исследовались через 12 часов после введения гормона, представлены на рис. 3. Как видно из полученных данных, снижение количества холестерина, которое было так характерно для эмбрионов на ранних стадиях развития в предыдущих сериях, здесь отсутствует. Напротив, инъекция АКТГ вызвала отчетливое, статистически достоверное уменьшение ($P < 0.02$) содержания холестерина у эмбрионов старшего возраста (25—30% от контроля) при отсутствии какого-либо увеличения веса надпочечников. Сравнительно небольшое повышение веса желез отмечалось только у эмбрионов 12.5—13.5 дней развития, причем оно было статистически недостоверным ($P >$

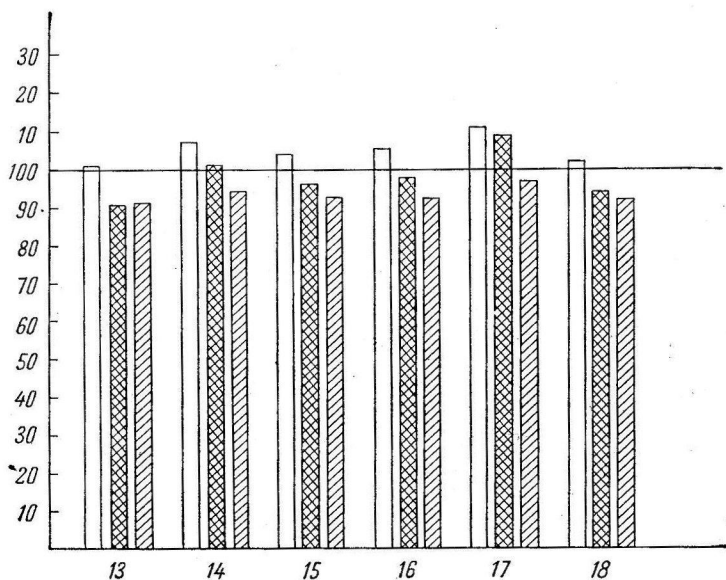


Рис. 4. Содержание холестерина в надпочечниках и их вес через 24 часа после введения АКТГ.

По оси абсцисс — возраст, которого эмбрионы достигали к моменту взятия материала.
Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

> 0.25). Концентрация холестерина на всех обследованных стадиях была ниже значений ее в контроле. Однако у 15.5—18.5-дневных эмбрионов (по сравнению с зародышами 12.5—14.5 дней развития) это изменение было более отчетливым и статистически достоверным. В то же время оно было менее выраженным, чем в предыдущей серии.

Через 24 часа после введения АКТГ все отмеченные выше эффекты почти полностью сглаживаются (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленный нами материал свидетельствует о том, что введение АКТГ оказывает влияние на всех исследованных стадиях эмбрионального развития, за исключением 11-дневных эмбрионов.

На вес надпочечных желез инъекции АКТГ оказывали различное влияние в зависимости от возраста зародышей. У 12—14-дневных эмбрионов вес надпочечников заметно не изменялся. Отсутствие явного увеличения веса мы не можем объяснить пониженной чувствительностью эмбрионов к АКТГ в этом возрасте, так как введение даже больших доз АКТГ по существу не изменяло ответа надпочечных желез. Сравнительно небольшое увеличение, которое можно видеть на рис. 2 и 3, по-видимому,

является результатом индивидуальных колебаний и не совсем равномерного развития.

У эмбрионов 15-дневного возраста и старше введение АКТГ, как правило, вызывало резкое увеличение веса надпочечных желез (до 46%). Интересные данные получены Муг и Форд (Moog, Ford, 1957). Авторы, использовавшие накопление кишечной фосфатазы в качестве теста на функцию надпочечников у куриных эмбрионов, обнаружили впервые увеличение ее при внутривенном введении АКТГ на 15-й день развития. Они констатировали также незначительное нарастание веса надпочечных желез, начиная с 12-го дня инкубации, которое, однако, было отчетливо выражено только у эмбрионов 15 дней и старше (АКТГ в опытах указанных авторов вводился ежедневно с 11-го дня инкубации). При этом расхождение между весом надпочечников контрольных и опытных эмбрионов отмечалось как в абсолютных, так и относительных единицах, т. е. при пересчете веса железы на вес всего тела.

Отмеченное в наших опытах увеличение веса надпочечников у эмбрионов 15—18 дней развития наблюдалось другими исследователями на млекопитающих как в эмбриональном, так и в постэмбриональном периоде жизни (Endröczy, Toth, 1955; Christianson, Jones, 1957) и на цыплятах (Bates, Riddle, Miller, 1940; Jailer, Boas, 1950; Howard, Constable, 1956; Urist, Deutsch, 1960). Однако некоторые авторы не смогли наблюдать ощутимого увеличения веса надпочечников в ответ на инъекцию АКТГ у цыплят (Huble, 1958; Conner, 1959). По-видимому, этот прирост веса связан с усилением митотической активности в большей части клубочковой и пучковой зон (Hartman a. o., 1954; Christianson, Jones, 1957). В связи с вышеизложенным представляет несомненный интерес наблюдение Кейз (Case, 1952), что после декапитации куриных эмбрионов, начиная с 16-го дня инкубации вес надпочечных желез уменьшался.

Влияние АКТГ на холестерин надпочечников, так же как и на их вес, было не одинаково на разных стадиях развития. Введение АКТГ зародышам 12—14 дней инкубации обычно вызывало снижение общего содержания холестерина и его концентрации в надпочечных железах. Отсутствие какого-либо заметного уменьшения количества холестерина по сравнению с контролем, наблюдавшееся у эмбрионов в возрасте 11 дней, находит подтверждение в литературе. Согласно исследованиям Доусона и Кингсбери с соавторами (Dawson, 1953; Kingsbury a. o., 1955), изучавших гистологию и некоторые гистохимические тесты, связанные с функциональной активностью коркового вещества, формирование надпочечных желез у куриных эмбрионов полностью завершается в 12-дневном возрасте. Примерно к указанному сроку авторы относят также начало секреторной деятельности надпочечников.

Снижение количества холестерина, наблюдавшееся у эмбрионов 15—18 дней развития, хотя было незначительным и статистически недостоверным, тем не менее, по-видимому, все-таки имело место, так как повторялось во всех опытах. Можно допустить, что на поздних стадиях эмбриогенеза, когда появляется отчетливое воздействие на вес, наряду с расходом холестерина для образования кортикальных гормонов происходит также его синтез во вновь образующихся клетках коры. Возможно, что этот синтез в значительной степени компенсирует расход холестерина на производство гормонов.

Отсутствие выраженного снижения содержания холестерина в ответ на инъекцию АКТГ в своих опытах на мышах Кесслер и Лисем (Kessler, Leatham, 1952) относят именно на восполнение его запасов. Они считают, что оба эти процесса протекают одновременно и соотношение скоростей их является специфическим для каждого вида.

Указанным обстоятельством, вероятно, можно объяснить почему некоторым авторам не удавалось получить четких изменений в количестве холестерина при введении препаратов гормона цыплятам (Elton, Zar-

row, 1959). По-видимому, имеет значение также время, через которое исследовался холестерин надпочечников после инъекции АКТГ (в опытах указанных авторов — 1—4 часа).

Нам кажется, что некоторый материал в пользу приведенных соображений дают также результаты 3-й серии наших опытов, где введение АКТГ через 12 часов вызывало отчетливое, статистически достоверное уменьшение количества холестерина у эмбрионов старшего возраста (25—30% от контроля) при отсутствии какого-либо заметного увеличения веса надпочечных желез. Сходные результаты опубликованы в работе Сигел и Бин (Siegel, Beane, 1961) на цыплятах.

Как показывают наши результаты, на ранних стадиях эмбриогенеза падение концентрации холестерина обуславливается почти исключительно снижением валового количества его, тогда как на поздних стадиях оно определяется главным образом увеличением веса надпочечных желез. Снижение концентрации холестерина через 6 часов после инъекции 10 i. u. лиофилизированного АКТГ 42-дневным цыплятам в 30% случаев наблюдали Говард и Констэбл (Howard, Constable, 1956). Более резкое уменьшение отмечалось, однако, в условиях хронического эксперимента (около 60%).

Данные относительно влияния АКТГ на холестерин и липиды эмбриональных надпочечников немногочисленны и находятся в противоречии с полученными нами результатами. Так, Кейз (Case, 1952) при подкожном введении АКТГ куриным эмбрионам на 12-й, 14-й и 16-й дни развития наблюдал увеличение содержания липидов в надпочечных железах на 47%. Однако количество обследованных им зародышей невелико, а способ применения гормона заслуживает критического отношения. Результаты, касающиеся изменений холестерина в надпочечниках плодов млекопитающих (Jones a. o., 1953; Christianson, Jones, 1957) можно использовать для сравнения лишь в некоторой мере, поскольку в этих исследованиях существенное влияние, помимо АКТГ, имела также эндокринная система матери.

Расхождение приведенных выше данных с полученными нами, возможно, отчасти обусловлено различием в применяемых препаратах АКТГ и во времени наблюдения после инъекции (Garren a. o., 1961). Несомненно имеют значение также и методы исследования холестерина надпочечников.

Наше исследование и литературные данные о развитии надпочечников у куриных эмбрионов свидетельствуют о том, что они способны повышать выработку кортикальных гормонов в ответ на стимуляцию, вероятно, уже с 12-дневного возраста. К такому же заключению склоняется в своих исследованиях и Муг (Moog, 1958).

Полученные нами данные дают также основание предполагать, что увеличение веса надпочечников под влиянием АКТГ, с одной стороны, и снижение количества холестерина, с другой — осуществляются независимо друг от друга. Возможно, что способность реагировать увеличением веса надпочечных желез появляется лишь на более поздних стадиях развития. Егучи (Eguchi, 1961), основываясь на опытах с декапитацией плодов мышей, однако, считает, что в процессе внутриутробного развития гипофиз вначале осуществляет влияние главным образом на рост надпочечников, а позднее — преимущественно на секреторную функцию (о секреторной активности автор судил по распределению липидных гранул в коре).

В литературе (Li, Greenspan a. o., 1952; Greer, 1957) имеются указания о раздельном влиянии гипофизарного гормона на вес надпочечников и содержащуюся в них аскорбиновую кислоту у взрослого организма.

ВЫВОДЫ

1. Инъекция АКТГ оказывает влияние на всех исследованных нами стадиях эмбриогенеза, начиная с 12-го дня развития.

2. У зародышей 12—14-дневного возраста АКГГ вызывает снижение количества холестерина и его концентрации в надпочечных железах. У эмбрионов 15 дней и старше наблюдается резкое падение концентрации холестерина, снижение же количества его незначительно и статистически недостоверно.

3. Вес надпочечников при инъекции АКГГ у эмбрионов 12—14 дней инкубации существенно не изменяется, а у зародышей более зрелого возраста (15—18-й дни) резко увеличивается.

4. Наиболее выраженные изменения в весе надпочечников и концентрации холестерина отмечаются через 6 часов.

5. Способность реагировать на АКГГ увеличением веса надпочечников появляется в эмбриональном развитии позже, чем способность усиливать синтез кортикальных гормонов.

ЛИТЕРАТУРА

- Лейбсон Л. Г., Э. М. Плисецкая, Физиолог. журн. СССР, 46, № 9, 1163, 1960.
- Мазина Т. И., Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 8, № 1, 45, 1962.
- Bates R. W., O. Riddle, R. A. Miller, Endocrinology, 27, № 5, 781, 1940.
- Case J. F., Ann. New York acad. Sci., 55, 2, 147, 1952.
- Christianson B. M., I. Ch. Jones, Journ. Endocr., 15, № 1, 17, 1957.
- Conner M. H., Poultry Sci., 38, № 6, 1340, 1959.
- Dawson A. B., Journ. morphol., 92, № 3, 579, 1953.
- Eguchi U., Endocrinology, 68, № 4, 716, 1961.
- Elton R. L., I. G. Zarrow, M. X. Zarrow, Endocrinology, 65, № 2, 152, 1959.
- Endröczy E., K. Toth, Acta physiol. acad. Sci. Hungar., 8, № 1-2, 33, 1955.
- Garren H. W., C. H. Hill, M. W. Carter, Poultry Sci., 40, № 2, 446, 1961.
- Greer M. A., Recent progr. in Hormone Research, 13, 67, 1957.
- Hartman F. A., R. A. Knouff, G. A. Howard, Anat. Rec., 120, № 2, 469, 1954.
- Howard A. N., B. J. Constable, Biochem. Journ., 64, № 3, 1956.
- Huble J., Poultry Sci., 37, № 2, 297, 1958.
- Jailer J. W., N. F. Boas, Endocrinology, 46, № 3, 314, 1950.
- Jones J. M., C. W. Lloyd, T. C. Wyatt, Endocrinology, 53, № 2, 182, 1953.
- Kessler W. B., J. Leathem (1952). Цит. по: R. L. Elton, I. G. Zarrow, M. X. Zarrow, 1959.
- Kingsbury J. W., S. L. Emery, A. E. Adams, Endocrinology, 56, № 3, 299, 1955.
- Knobele E., M. G. Hagney, E. J. Wilder, F. N. Briggs, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 87, № 1, 48, 1954.
- Li C. H., F. S. Greenspan, M. E. Simpson, H. M. Evans (1952). Цит. по: E. Endröczy, K. Toth, 1955.
- Milkovic K., S. Milkovic, Endocrinologie, 37, № 5-6, 301, 1959.
- Moog F., Comparative Endocrinology. Proceedings of the Columbia University symposium on comparative Endocrinology held at Cold Spring Harbor. New York, 1958.
- Moog F., E. Ford, Anat. Rec., 128, № 3, 592, 1957.
- Newcomer W. S., Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 96, № 3, 613, 1957.
- Parhon C. I., L. Laurian, M. Balaceanu, N. Albu, Studii si cercetari de endocrinol., 7, № 3, 287, 1956.
- Siegel H. S., W. L. Beane, Poultry Sci., 40, № 1, 216, 1961.
- Slover G. A. (1955). Цит. по: W. S. Newcomer, 1957.
- Stammler J., C. Bolene, L. N. Katz, R. Harris, R. Pick, Fed. Proc., 9, № 1, 421, 1950.
- Urist M. R., N. Deutsch, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 104, № 1, 35, 1960.

Поступило 28 V 1962

RESPONSE OF ADRENALS TO INSULIN ADMINISTRATION IN THE CHICK EMBRYO

By T. I. Mazina

From the I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТОНИЧЕСКОГО
СОКРАЩЕНИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ РЕПТИЛИЙ

И. И. Лебединская

Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Как известно, механизм тонического сокращения скелетных мышц амфибий и мышц млекопитающих не одинаков. У амфибий это является в основном физиологической ацетилхолиновой контрактурой тонических нейромоторных единиц (Гинецинский, 1947; Жуков, 1948, 1949; Верещагин, 1948). У млекопитающих наблюдается тетанический тонус (Гинецинский, 1945; Жуков, 1956а, 1959; Kuschinsky а. о., 1956), при котором длительное сокращение формируется по типу тетануса, причем мышечные волокна, как правило, не обнаруживают чувствительности к ацетилхолину. Каким образом и когда произошла смена одного механизма тонуса на другой? В этом отношении особый интерес представляют рептилии, которые в филогенетическом развитии животного мира занимают промежуточное положение между амфибиями и млекопитающими. В опытах Е. К. Жукова (1960) на нервно-мышечном аппарате сухопутной черепахи было показано, что в механизме тонического сокращения этих животных имеется ряд признаков, сближающих их с одной стороны с амфибиями, с другой — с млекопитающими. Изучению этого вопроса на других представителях класса рептилий, на ящерицах, посвящено настоящее исследование. Подопытными животными были среднеазиатские ящерицы: туркестанская агама (*Agama lehmanni*) и серый варан (*Varanus griseus*).

МЕТОДИКА

Приготавливался нервно-мышечный препарат, который на время опыта помещался во влажную камеру. Раздражение нерва производилось с помощью стимулятора прямоугольными импульсами. Сокращение мышцы регистрировалось с помощью миографа. Температура в камере была 23—28°. Исследовались различные мышцы; большинство опытов было поставлено на *m. ileo-fibularis*, *m. flexor tibiae posterior* (1 и 2), *m. flexor tibiae primordialis*, *m. gastrocnemius* с соответствующими нервами. Мышцы обозначаются по терминологии: Bolk u. a., (1938). Кроме того, под бинокулярной лупой из смешанных мышц выделялись пучки, состоящие из белых или из красных мышечных волокон вместе с нервом. Применялся свежеприготовленный физиологический раствор с содержанием в 1 л дистиллированной воды (в г): NaCl — 6.5, KCl — 0.14, CaCl₂ — 0.12, NaHCO₃ — 0.1, NaH₂PO₄ — 0.01, глюкоза — 2.0. Для решения ряда вопросов были использованы ацетилхолин, прозерин, кураре, прокурарин, мерпанит. Эксперименты проводились с июня по сентябрь в местных условиях Средней Азии. Животные брались в опыт на 5—10-й день со времени их поимки. Всего было поставлено более 100 опытов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Реакция на ацетилхолин. Мышцы агамы и варана состоят из разных мышечных волокон — светлых (белые волокна) и окрашенных в красный цвет (красные волокна). В большинстве мышц имеются те и другие волокна, иногда в виде отдельных пучков.

Мышцы или мышечные пучки агамы и варана, состоящие из белых мышечных волокон, не реагируют контрактурой на приложение фармакологического ацетилхолина, даже в разведении 10⁻². В то же время мышечные пучки, состоящие из красных волокон, а также смешанные мышцы

реагируют стойкой контрактурой на ацетилхолин; минимальная концентрация вещества, которая вызывает сокращение, равна 10^{-6} — 10^{-5} . Надо отметить, однако, что и в красных мышцах в большом числе опытов чувствительность к ацетилхолину была низкой: даже на ацетилхолин в разведении 10^{-4} контрактура развивалась медленно, с большим латентным периодом (до 3 сек. и больше), и была незначительной по величине. Это особенно характерно для *m. gastrocn. agамы*.

Одиночное сокращение. И белые, и красные мышечные волокна ящериц сокращаются в ответ на одиночное раздражение нерва, что отличает их от тонических волокон лягушки. Длительность одиночного сокращения белых волокон агамы равна 0.25 сек., у варана — 0.75 сек.; тетанус становится гладким у агамы при частоте раздражения 30—40 в 1 сек., у варана — при частоте 20—25 в 1 сек. (рис. 1). Длительность одиночного сокращения красных волокон у агамы за счет последующего действия может быть порядка 2—3 сек., а у варана — 1—2.5 сек.; тетанус здесь становится гладким при частоте раздражения порядка 10—20 в 1 сек. и ниже.

В красных мышечных волокнах при усилении раздражения заметно замедляется процесс сокращения как на одиночные, так и на ритмические раздражения. При этом уже на частоту 5—10 в 1 сек. можно наблюдать слитное сокращение. Создается впечатление, что при несильных раздражениях красные волокна могут работать синхронно с белыми, при усилении же раздражения красные волокна впадают в контрактуру, а белые расслабляются (пессимум).

Таким образом, белые мышечные волокна являются более быстрыми, более приспособленными для фазической функции, а красные — более медленными, более пригодными для функции тонуса.

Сокращение при кратковременной тетанизации. В опытах на смешанных мышцах ящериц обнаружилось, что в ответ на тетанизирующее раздражение нерва длительностью от 0.5 до 2 сек. воз-

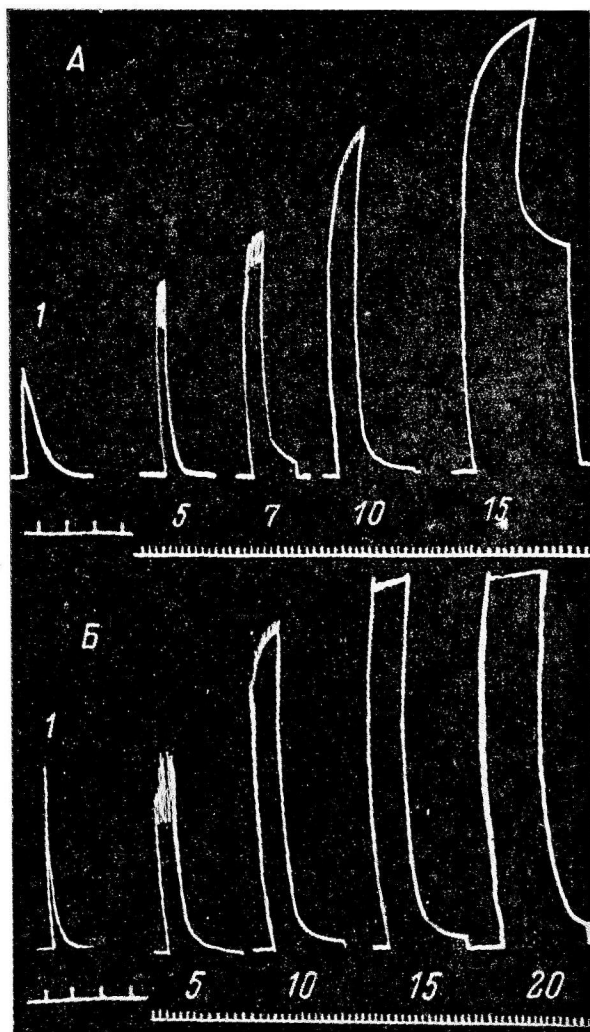


Рис. 1. Сокращение мышц варана, состоящих из красных (А) и белых (Б) волокон, при непрямом раздражении.

1, А и 1, Б — ответы на одиночное раздражение, последующие — на тетанизирующие раздражения силой в 2 реобазы. Цифры под миограммами — частота раздражения в 1 сек. Отметка времени — 1 сек.

никает сокращение, состоящее из двух компонентов: быстрого «пика» и медленного последействия — «хвоста», который бывает или в виде самостоятельной волны (рис. 2, 1, 2) или в виде замедления расслабления пика (рис. 2, 3, 4). Как известно (Верещагин, Жуков, 1948), пик является

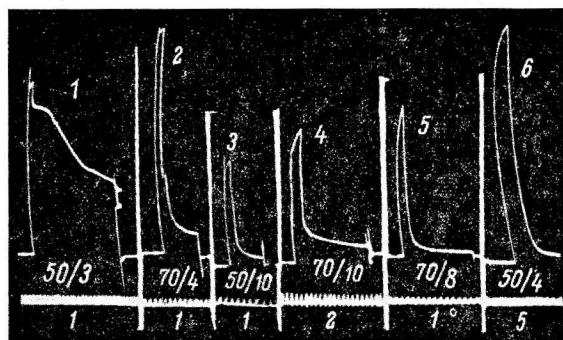


Рис. 2. Примеры тонического последействия у смешанных мышц агамы при непрямом кратковременном тетанизирующем раздражении.

1, 2, 5, 6 — миограммы *m. ileo-fib.* (из разных опытов); 3 — миограмма *m. fl. tib. prim.*; 4 — миограмма *m. gast-gosp.* Цифры под миограммами; числитель — частота раздражения в 1 сек., знаменатель — силы раздражения (в реобазах). Отметка времени — 1 сек.; цифры под ней — длительность тетанизации (в сек.).

ответственных за тоническое последействие, значительно ниже, чем тетанических. Пользуясь разницей в порогах возбуждения тонических и тетанических нервно-мышечных приборов, можно получить характерную картину

с выражением деятельности тетанических волокон, а «хвост» — тонических. «Хвосты», получаемые на смешанных мышцах ящериц, бывают очень разными по форме, величине, устойчивости, иногда их совсем не удается получить (рис. 2, 5, 6). У агамы увеличение длительности раздражения от 0.5—2 до 5—10 сек. очень часто не оказывает влияния на величину тонического последействия; у варана наиболее сильное последействие имеет место при раздражении в течение 5—10 сек.

Порог для получения «хвоста» в 2—10 раз выше, чем для получения пика; таким образом, возбудимость нервно-мышечных приборов, от-

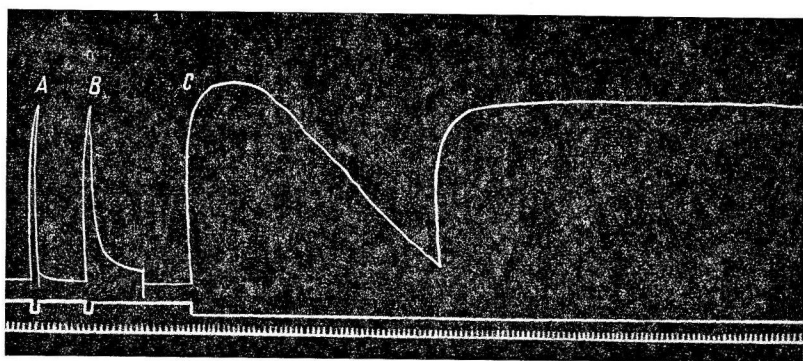


Рис. 3. Изменение характера сокращения смешанной мышцы агамы при усилении раздражения.

Сверху вниз: миограмма; отметка раздражения; отметка времени (1 сек.). На миограмме А видно, что при раздражении силой в 2 реобазах (2 R) сокращаются только тетанические волокна. В указывает, что при усилении раздражения до 5 R появляется тонический компонент сокращения («хвост»). На С видно, что при усилении раздражения с 2 R до 5 R тетанический пессимум сменяется тоническим оптимумом. Частота раздражения — 70 в 1 сек.

тетанического пессимума и тонического оптимума (рис. 3) при усилении раздражения во время непрерывного сокращения. Подобные данные были получены Е. К. Жуковым (19566) на смешанных мышцах лягушки.

Мышцы, состоящие из белых волокон, не образуют «хвостов», хотя некоторое замедление при расслаблении можно наблюдать и у них. Мышцы, состоящие из красных волокон, дают большее замедление рас-

слабления, которое особенно проявляется при усилении раздражения и увеличении его длительности.

В работах А. Г. Гинецинского и Н. И. Михельсон (1937, 1938) и Н. М. Шамариной (1943) было отмечено, что при раздражении с оптимальной частотой применение эзерина угнетает тетанический компонент сокращения, сдвигая его оптимум к более низким частотам, и способствует проявлению тонического компонента. В наших опытах на смешанных мышцах агамы (в условиях, когда пик и «хвост» сокращения были хорошо выражены) применение прозерина в разведении 10^{-5} угнетало пик и увеличивало «хвост». При отмывании от прозерина можно было видеть восстановление пика и уменьшение «хвоста». Применение прозерина способствует появлению «хвостов» даже там, где они в норме не проявляются отчетливо, например на *m. fl. carpi radialis* варана. Такое же действие производит прозерин и на мышцы, состоящие из красных волокон. Наоборот, на сократительные свойства мышц, состоящих из белых волокон, он действует угнетающе.

Как известно из работ С. М. Верещагина и Е. К. Жукова (1948) и С. М. Верещагина (1948), кураре в небольших концентрациях в первую очередь угнетает тонический компонент сокращения, что выражается в исчезновении «хвоста». Мы применяли в наших опытах растворы нескольких холинолитиков: кураре, прокурана и мерпанита. Кураре в разведении 10^{-5} — 10^{-4} через 15—20 мин. снимало «хвост» сокращения смешанных мышц ящериц, если он был в виде самостоятельной волны, однако даже к концу полного отравления оставалось некоторое замедление расслабления. В большей части опытов одновременно с «хвостом» уменьшался и пик. То же наблюдалось при действии прокурана, который применялся в разведении 10^{-5} . Мерпанит (Рожкова, 1962) был применен на смешанных мышцах агамы. При его действии в разведении 10^{-5} — 10^{-4} «хвост» угнетался больше, а влияние на пик было меньше, чем при действии кураре и прокурана.

Сокращение при длительном раздражении. При длительном раздражении смешанные мышцы агамы и варана развивают тоническое сокращение, которое может без признаков утомления длиться десятки минут. При этом наблюдается плавность возрастания сокращения, слитность при малых частотах раздражения и большая пластичность. Эти качества усиливаются при повторных раздражениях и по ходу деятельности, когда в тоническом аппарате понижается лабильность и повышается вязкость, а тетанический аппарат выходит из строя из-за утомления.

При тоническом сокращении, при увеличении частоты раздражения до 200—300 в 1 сек. и выше можно наблюдать пессимальное расслабление мышцы. Однако во время длительного и сильного раздражения может возникнуть «безразличие» к частоте применяемого раздражения: даже на частоту 500—600 в 1 сек. и выше пессимальное расслабление отсутствует. Возможно, что при таких частотах раздражения к мышце подходят импульсы, трансформированные по частоте или в мионевральных окончаниях, или в самом нерве (Введенский, 1891, 1892); как известно, и относительно редкие импульсы способны поддерживать тонус на достигнутом уровне.

По прекращении раздражения кривая сокращения иногда продолжает удерживаться на достигнутом уровне. Ударом по рычажку не всегда удается сбить это остаточное укорочение. Очевидно, в этом случае имеет место не только ацетилхолиновая контрактура, но и контрактура утомления.

Мышца, состоящая из белых волокон, у агамы не обладает способностью к поддержанию длительного сокращения; обычно через 10—20 сек. кривая сокращения падает. Только в нескольких случаях наблюдалось более продолжительное сокращение. Другое мы видим у варана, где

белая мышца fl. tib. post. (1), по-видимому, способна принимать участие в тоническом сокращении. Правда, миограмма, получаемая при длительном раздражении, бывает неровною, с фибрилляциями, без выраженной пластичности.

Как при кратковременном, так и при длительном раздражении прозерин способствует тоническому сокращению смешанных и красных мышц. Холинолитики, наоборот, ухудшают способность к тонусу, а иногда снимают его совсем. Во многих случаях, когда при действии кураре, прокурара или мерпанита на кратковременную тетанизацию тонического «хво-

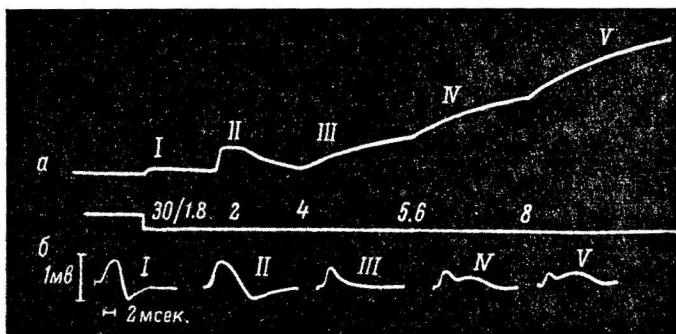


Рис. 4. Миограмма и потенциалы действия *m. ileo-fib.* агамы при усилении раздражения.

Частота раздражения — 30 в 1 сек. Сверху вниз: а — миограмма; отметка раздражения (цифры над ней — сила раздражения в в); б — осциллограммы (биопотенциалы I, II, III, IV, V соответствуют тем же участкам на миограмме).

ста» не образуется, некоторая способность к поддержанию длительного сокращения остается.

Биопотенциалы мышц при тоническом сокращении. На нервно-мышечном препарате (*n. ischiad.—m. ileo-fib.*) агамы были исследованы потенциалы действия во время тонического сокращения. Эти опыты проводились в октябре в Ленинграде при температуре 18—20°. В этих условиях обнаружилась повышенная способность к сокращениям тонического характера. При постепенном увеличении силы стимулов можно наблюдать следующую картину (рис. 4). Сначала появляется двухфазный потенциал; ему соответствует неустойчивое мышечное сокращение. Затем становится заметной вторая — однофазная волна потенциала. С ее появлением развивается устойчивое тоническое сокращение. Первая волна потенциала становится однофазной и уменьшается по величине.

По-видимому, вторая волна биопотенциала отображает деятельность тонических мышечных волокон. В пользу этого говорят не только совпадение во времени появления этой волны и тонического сокращения, но и исчезновение ее при подавлении тонуса холинолитиками. Так, при действии мерпанита, который снижает способность к тоническому сокращению, в первую очередь уменьшается вторая волна, а первая может на время даже усилиться. В тех случаях, когда *m. ileo-fib.* не давала быстрых сокращений, а развивала сокращения лишь тонического типа, регистрировались только однофазные потенциалы действия. Их величина колебалась от 400 до 50 мкв, длительность — от 30 до 15 мсек., латентный период составлял 3—8 мсек. Во время длительного тонического сокращения потенциалы действия уменьшались по величине, становились нерегулярными, редкими, но не исчезали совсем.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из вышеприведенного экспериментального материала видно, что в механизме тонического сокращения ящериц есть много общего с тем, что имеет место у амфибий.

Периферический двигательный аппарат ящериц также неоднороден, как и у амфибий: в нем различаются быстрые тетанические приборы, которые выполняют главным образом фазную функцию, и медленные тонические, специализированные на функции тонуса. Первые представлены белыми мышечными волокнами, вторые — красными.

Как известно, сокращение тонических волокон амфибий по своему механизму есть физиологическая ацетилхолиновая контрактура и одним из признаков наличия такого механизма тонуса в том или ином субстрате является способность реагировать контрактурой на фармакологический ацетилхолин (Гинецинский, 1947). Так же как у амфибий, тонические мышцы ящериц обладают этой способностью.

Смешанные мышцы амфибий при кратковременном тетанизирующем раздражении дают сокращение в виде пика и «хвоста», где «хвост» является результатом активности тонических элементов (Верещагин, Жуков, 1948). Такой же ответ на кратковременное тетанизирующее раздражение дают и смешанные мышцы ящериц.

Тоническое последствие в мышцах амфибий усиливается эзеринном и угнетается холинолитиками (Гинецинский, Михельсон, 1937). На смешанных мышцах ящериц нами получены такие же данные.

Тоническое сокращение у агам и варанов, как и у амфибий, медленно развивается, по окончании раздражения имеется остаточная контрактура, которая легко снимается легким ударом по рычажку миографа. Во время тонуса имеет место большая пластичность. Холинолитики ухудшают способность к длительному сокращению, а прозерин улучшает ее.

Однако наряду с общими чертами имеется ряд признаков, несколько отличающих тонический аппарат ящериц от тонического аппарата амфибий. Прежде всего надо отметить, что ацетилхолиновая контрактура мышц ящериц часто бывает слабо выражена; иногда даже при действии ацетилхолина в концентрации 10^{-4} — 10^{-3} развивается незначительное по величине сокращение, с большим латентным периодом (до 3 сек. и выше). На меньшую тоничность мышц конечностей рептилий (ящерицы и черепахи) по сравнению с амфибиями указывал также Рюккерт (Rückert, 1930), на основании данных, полученных при действии на мышцы ацетилхолина, никотина и постоянного электрического тока.

Тонический компонент сокращения («хвост») при кратковременных тетанизирующих раздражениях у ящериц бывает очень мал по величине, непостоянен при повторных раздражениях, а иногда может совсем отсутствовать. В то же время у лягушки, например в *m. gastrocn.*, «хвост» можно наблюдать в 100% случаев (Пионтанк, 1956). Кроме того, тонический компонент сокращения у ящериц часто имеет вид не самостоятельной волны, а выражается только в замедлении расслабления. Известно, что замедление расслабления может быть и не ацетилхолиновой природы, так как и мышцы, состоящие из белых мышечных волокон, могут давать подобное замедление. У лягушек для получения тонического компонента максимальной площади раздражение с частотой 50 в 1 сек. должно продолжаться около 0.2 сек. (Жуков, 1948). Для получения максимального тонического компонента у ящериц нужна большая длительность такого раздражения: 1—2 сек. для агам и 5—10 сек. для варана. Для получения «хвоста» иногда нужно прибегать к действию прозерина. Таким образом, тонический компонент ацетилхолиновой природы у ящериц проявляется не всегда и не так легко, как у амфибий.

Из всего сказанного следует, что механизм физиологической ацетилхолиновой контрактуры в тоническом сокращении у ящериц играет боль-

шую роль. Однако имеется ряд признаков, указывающих, что этот механизм у рептилий менее совершенен, чем у амфибий. Вместе с тем в механизме поддержания длительного сокращения у ящериц можно обнаружить некоторые черты сходства с механизмом тонуса у млекопитающих. В самом деле, трудно говорить о механизме ацетилхолиновой контрактуры в длительном сокращении белых мышечных волокон варана, так как эти волокна вообще не обладают способностью реагировать на ацетилхолин контрактурой. Длительное сокращение в этом случае, по-видимому, формируется по типу тетанического тонуса. Во время длительного сокращения белых волокон нет пластичности, а фибрилляция указывает на прерывистую активность двигательных единиц.

ВЫВОДЫ

1. В скелетных мышцах ящериц имеются фазные и тонические мышечные волокна. В деятельности последних существенную роль играет механизм физиологической ацетилхолиновой контрактуры.
2. Судя по ряду признаков, в длительном сокращении скелетных мышц ящериц принимает участие и механизм тетанического тонуса.

ЛИТЕРАТУРА

- Введенский Н. Е. (1891, 1892), Полн. собр. соч., 3, 76, 84, Л., 1952.
 Верещагин С. М., Физиолог. журн. СССР, 34, № 1, 73, 81, 1948.
 Верещагин С. М., Е. К. Жуков, Физиолог. журн. СССР, 34, № 2, 207, 1948.
 Гинецинский А. Г. Военно-Мед. сб. АН СССР, 2, 10, 1945; Физиолог. журн. СССР, 33, № 4, 413, 1947.
 Гинецинский А. Г., Н. И. Михельсон, Усп. совр. биол., 6, 399, 1937; Бюлл. exper. биол. и мед., 5, 4, 390, 1938.
 Жуков Е. К., Физиолог. журн. СССР, 34, № 2, 217, 1948; 35, № 1, 64, 1949; Исследования о тонусе скелетных мышц. Медгиз, 1956а; в сб.: Проблемы современной физиологии нервной и мышечной систем, 437. Изд. АН Груз. ССР, 1956б; Физиология человека. 2-е изд. Изд. ФиС, М., 1959; Нервная система, в 2, 89. Изд. ЛГУ, 1960.
 Пионтук Н. Е. О значении ацетилхолина в механизме возникновения тонического компонента сокращения скелетной мышцы лягушки. Автореф. дисс. Казань, 1956.
 Рожкова Е. К., Физиолог. журн. СССР, 48, № 9, 1091, 1962.
 Шамарина Н. М., Изв. АН СССР, 61, 39, 1943.
 Bolk L., E. Göppert, E. Kallius, W. Lubosch. Handbuch der Vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere, 5, 605, 1938.
 Kuschinsky G., H. Lullmann, W. Hoefke, E. Muscholl, Anat. Anz., 103, 116, 1956.
 Rüskert W., Pflüg. Arch. 226, 3, 323, 1930.

Поступило 27 X 1962

PECULIARITIES OF TONIC CONTRACTION OF SKELETAL MUSCLE IN REPTILES

By I. I. Lebedinskaya

From the I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

ДВЕ МОТОРНЫЕ СИСТЕМЫ В ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНОМ АППАРАТЕ У ВЫСШИХ ЖИВОТНЫХ

Д. П. Матюшкин

Кафедра нормальной физиологии Педиатрического медицинского института, Ленинград

В 1960 г., исследуя по предложению Д. Г. Квасова тоническую и фазную деятельность глазодвигательного аппарата у кроликов, мы применили методику внутриклеточного отведения потенциалов и обнару-

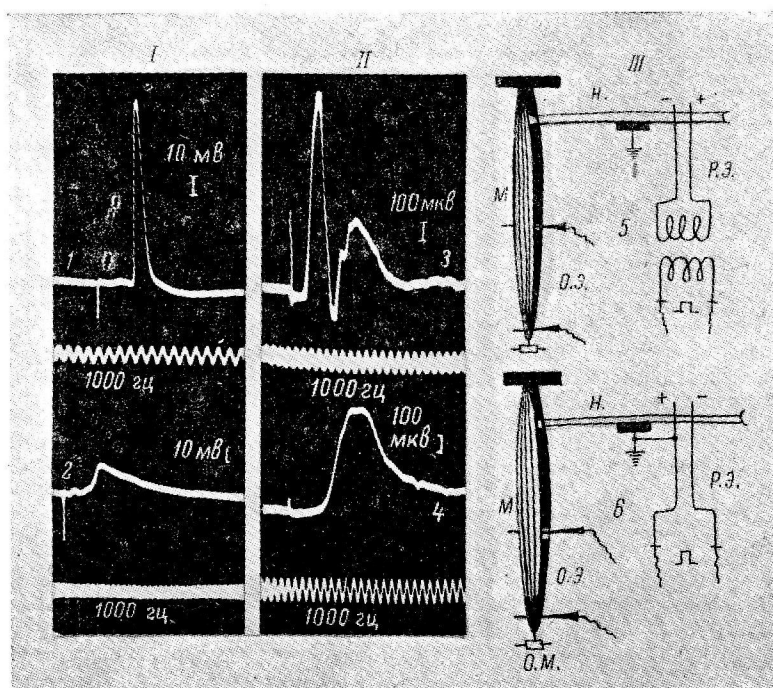


Рис. 1. Электрические проявления активности фазных и тонических элементов глазных мышц и методика раздражения нервных стволов.

I — внутриклеточные потенциалы действия фазного (1) и тонического (2) волокон верхней косой мышцы глаза кролика; реакции вызваны одиночными электрическими раздражениями ядра блокового нерва. II — потенциалы действия верхней косой мышцы глаза кролика; ответы на раздражение блокового нерва; 3 — сложный ПД, включающий фазный и тонический компоненты; 4 — чисто тонический ПД (фазная система заблокирована анодом раздражающего тока). III — схемы расположения раздражающих электродов (Р. Э.) на нерве (Н.) и отводящих электродов (О. Э.) в мышце (М). 5 — раздражение, обеспечивающее поступление всех импульсов к мышце; 6 — раздражение, при котором часть нервных импульсов блокируется анодом. О. М. — оптический миограф.

жили в глазных мышцах (in situ) волокна 2 типов: 1) имеющие высокие короткие потенциалы действия (ПД) и 2) имеющие низкие длительные потенциалы действия (рис. 1, 1, 2).

Дальнейший анализ показал, что первые из них проводят возбуждение и проявляют активность обычно лишь при фазных сокращениях мышц. Мы их называли «фазными». Вторые, напротив, не проводят возбуждения и постоянно активны. Мы их называли «тоническими» (Матюшкин, 1961). Далее мы установили, что фазные волокна глазных мышц иннервируются крупными (α)-мотонейронами (Матюшкин, 1962а), а тонические мелкими (γ)-мотонейронами, причем тонические имеют многоневронную иннервацию, искупающую отсутствие у них проводимости (Матюшкин, 1962б). Позже аналогичные данные были получены нами на кошках.

Таким образом, было установлено существование в глазодвигательном аппарате млекопитающих фазных и тонических нейромоторных единиц, напоминающих имеющиеся в локомоторном аппарате амфибий (Kuffler, 1953; Жуков, 1956).

Сопоставляя суммарные электромиограммы глазных мышц с электромиограммами одиночных фазных и тонических волокон, можно было прийти к выводу о том, что количество фазных и тонических волокон в глазных мышцах млекопитающих соизмеримо. В связи с этим можно было заключить, что в глазодвигательном аппарате млекопитающих имеется две резко различающиеся моторные системы — фазная и тоническая, обеспечивающие функции фазных движений и тонуса (Матюшкин, 1961). Однако оставались открытыми вопросы о временных параметрах сократительных актов фазных и тонических волокон глазных мышц и о силовой характеристике двух моторных систем. Решению этих вопросов и посвящается данная работа.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на кроликах (20 опытов) и кошках (4 опыта). У кроликов исследовалась система блоковый нерв—верхняя косая мышца глаза, у кошек система глазодвигательный нерв—нижняя косая мышца. Выбор этих мышц определялся удобством их препаровки и выделения иннервирующих их нервных стволов (судя по электромиограмме все внешние глазные мышцы и у кроликов и у кошек имеют фазные и тонические элементы).

У кроликов блоковый нерв выделялся и перерезался в черепе около его выхода из мозга (после удаления больших полушарий). Мышца освобождалась до ее начала после эвисцерации глазного яблока. У кошек нервный ствол, снабжающий нижнюю косую мышцу, отпрепаровывался и перерезался в глазнице, нижняя косая мышца также выделялась до ее начала после эвисцерации глазного яблока (мозг у кошек оставался интактным). Кровоснабжение мышц полностью сохранялось.

Опыт на кроликах (бесполупарных) проводился без наркоза, на кошках (интактных) — под эфирным наркозом. Нервы раздражались короткими электрическими стимулами, одиночными и ритмическими, подаваемыми через вилочковые электроды (рис. 1, 5, 6). Варианты методики раздражения сообщаются при изложении результатов работы. Сокращения мышц записывались зеркальным изометрическим миографом на фотопленку (Матюшкин, 1962в). Одновременно с этим катодно-осциллографической установкой регистрировалась электромиограмма (ЭМГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В первом варианте опытов нервы раздражались через трансформатор импульсами тока «максимальной силы» и катод раздражающего тока был ближе к мышце (рис. 1, 5). В этих условиях импульсы, возникающие во всех нервных волокнах под катодом, должны беспрепятственно достигать мышцы и все волокна мышцы должны проявлять свою реакцию. ЭМГ мышцы при этом обычно имеет большую амплитуду и сложный характер: в ответе на каждый стимул имеется фазный и тонический ПД (рис. 1, 3). Сократительная реакция на одиночное раздражение при этом имеет форму очень быстрого одиночного сокращения (рис. 2, 1, 5). Его напряжение нарастает за 8—10 мсек. до максимума, равного 1—4 г, и далее падает, чаще всего по экспоненте с периодом полуспада ≈ 10 мсек. до величины порядка 0.1—0.6 г, на которой оно задерживается несколько десятков мсек. (при изотонической регистрации этому соответствует оста-

точное укорочение, достигающее подчас $1/3$ начальной сократительной реакции).

При сопоставлении данных 13 опытов было установлено, что величина быстрого сокращения приблизительно пропорциональна величине фазного ПД, а величина остаточного напряжения — величине тонического ПД. Отсюда можно сделать вывод, что фазные волокна имеют быстрые и сильные, а тонические — очень медленные и слабые одиночные

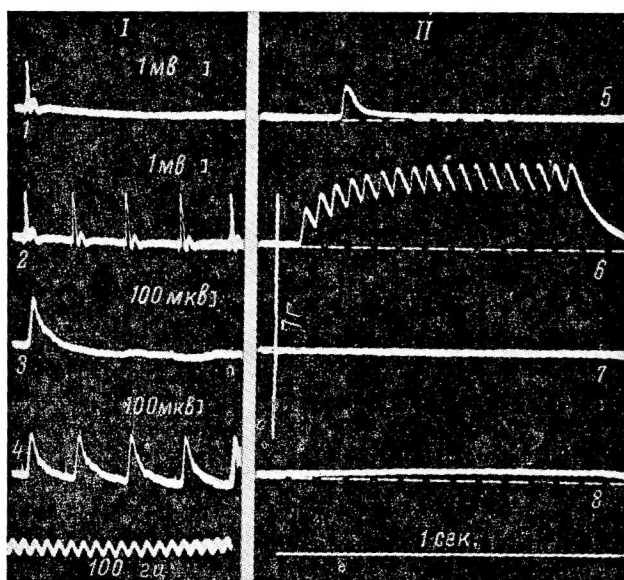


Рис. 2. Электромиограммы (I) и соответствующие им механограммы (II) верхней кривой мышцы глаза кролика.

1, 5 — одиночное возбуждение мышцы, имеющее фазный «рычок» и тонический «хвост»; 2, 6 — тетанус (частота 20 в 1 сек.), его зубцы свидетельствуют о работе фазного аппарата (во всех рассмотренных записях — максимальное раздражение блокового нерва осуществлялось по схеме: катод ближе к мышце); 3, 7 — чисто тоническое одиночное возбуждение; 4, 8 — тоническая реакция на субмаксимальное раздражение при частоте 20 в 1 сек. Здесь импульсы; направляющиеся к фазному аппарату, заблокированы анодом раздражающего тока.

сокращения. При ритмическом раздражении с частотой менее 20 в 1 сек., когда фазные компоненты сокращений между собой не суммируются, можно наблюдать суммацию тонических компонентов. В одном опыте при ритме 20 в 1 сек. за счет такой суммации тонических компонентов было получено напряжение равное 1.0 г. При ритме раздражения более 20 в 1 сек. обнаруживается суммация фазных компонентов и получаются фазные тетанусы (рис. 2, 2, 6 и рис. 4, 1, 4) — зубчатые (при частотах 25—120 в 1 сек.) и гладкие (при частотах более 120 в 1 сек.). С ростом частоты раздражения от 25 до 200—300 в 1 сек. сила этих тетанусов растет до своего максимума (рис. 5, А), составляющего 15—20 г (в одном опыте 22 г). Ясно, что в «основании» этих фазных тетанусов оказываются скрытыми тонические реакции на ритмические раздражения. Об их наличии косвенно говорят тонические ПД в ЭМГ тетанусов и остаточные напряжения после тетанусов (до 1—2 г).

Представлялось необходимым как-то разделить фазную и тоническую системы. Для этого мы прибегли к особому варианту электрического раздражения нервных стволов: раздражали их прямоугольными стимулами, причем анод помещали на пути движения импульсов к мышце (рис. 1, 6).

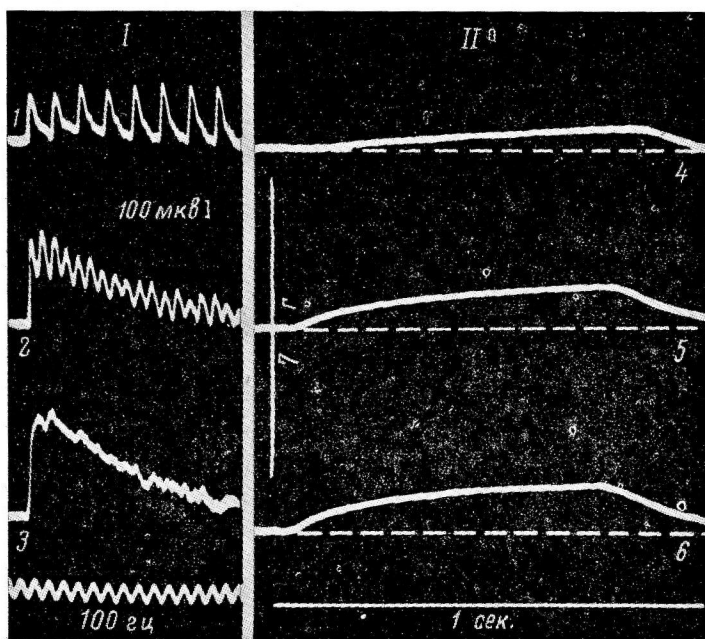


Рис. 3. Электромиограммы (I) и механограммы (II) чисто тонических реакций верхней косой мышцы глаза кролика (фазный компонент исключен методом анодной блокады).

1, 4 — реакции при субмаксимальном раздражении и частоте 50 в 1 сек.; 2, 5 — то же при частоте 100 в 1 сек.; 3, 6 — при частоте 200 в 1 сек.

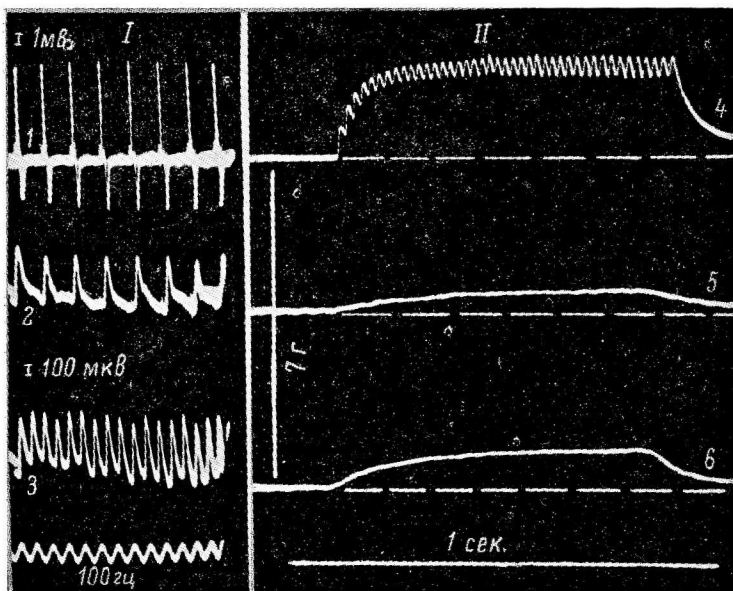


Рис. 4. Электромиограммы (I) и механограммы (II) нижней косой мышцы глаза кошки; реакции на раздражения глазодвигательного нерва.

1, 4 — реакция сложная, с преобладанием фазного компонента (зубчатый тетанус) — здесь раздражение осуществлялось по схеме: катод ближе к мышце; 2, 5 — чисто тонический эффект при субмаксимальном раздражении при частоте 50 в 1 сек. 3, 6 — то же при частоте 100 в 1 сек. (импульсы к фазным единицам заблокированы анодом).

При таком раздражении обнаруживается блокировка части нервных импульсов, идущих к мышце, анодом раздражающих прямоугольных толчков тока (Воронцов с соавт., 1930; Kuffler, Vaughan Williams, 1953). Варьируя длительность толчков тока и, следовательно, анодного блока, мы отыскивали такую, при которой импульсы в толстых α -волокнах блокируются, а импульсы в тонких γ -волокнах (с медленным проведением) пропускаются к эффектору.¹

Такая модификация опыта оказалась весьма результативной. При межэлектродном расстоянии равном 2 мм, разделение α - и γ -волокон (т. е. фазной и тонической систем) достигалось субмаксимальными стимулами 0.05 мсек. и более длительными. В этих условиях при одиночных раздражениях в ЭМГ имеет место только тонический ПД (рис. 1, 4). Механическая реакция при этом очень слаба или практически отсутствует (рис. 2, 3, 7). При ритмическом раздражении с частотой 25—50 в 1 сек. в ЭМГ имеет место серия «тонических» ПД и обнаруживается механическая реакция в форме медленно и гладко нарастающего напряжения (рис. 2, 3, 4). При больших частотах в ЭМГ имеет место «суммация» тонических ПД с образованием стационарной негативности отводимой части мышцы по отношению к сухожилию (на рис. 3 и 4 стационарная негативность «падает», так как регистрация ведется с усилителем переменного тока). Механическая реакция при увеличении частоты раздражения от 20 до 100 в 1 сек. нарастает до своего максимума, не меняя характера (рис. 3, 4, 5, 6). Нарастание тонического сокращения с увеличением частоты происходит по кривой, подобной, но не тождественной соответствующей кривой для фазного сократительного эффекта (рис. 5, Б). Все эти явления у кроликов и у кошек развиваются однотипно. Максимум напряжения в тонических системах обследованных мышц для данных условий составляет 2.0 г.² Но в этих условиях, по-видимому, не все тонические единицы возбуждаются (часть их блокируется). Поэтому истинный максимум напряжения для тонических систем глазных мышц должен быть больше.

Представленные факты свидетельствуют о том, что группы фазных и тонических единиц глазодвигательного аппарата высших животных формируют две различные «моторные» системы, каждая из которых имеет офтальмодинамическое значение. Учитывая механические условия вращения глазного яблока в орбите, можно утверждать, что фазная система, взятая в отдельности, способна обеспечивать большие и быстрые перемещения глазного яблока, а тоническая система сама по себе может удерживать глазное яблоко в определенном положении, а также обеспечивать его небольшие медленные движения.

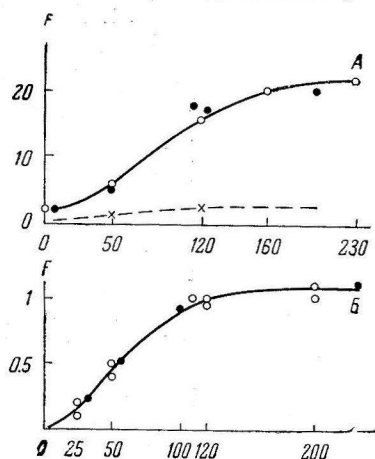


Рис. 5. — Кривые зависимости силы сокращения от частоты раздражения.

А — для случая максимального раздражения по схеме: катод ближе к мышце; белые кружки — данные из опыта на кролике, черные — из опыта на кошке; кривая характеризует максимальные суммарные (фазно-тонические) эффекты; штриховой линией (для сравнения) показана кривая для наблюдавшихся максимальных чисто тонических эффектов (до 2 г). Б — кривая для случая субмаксимального раздражения по схеме: анод ближе к мышце; чисто тонические эффекты; белые кружки — данные 2 опытов на кроликах, черные — данные опыта на кошке; в этих опытах напряжения не превосходили 1.1 г. По оси абсцисс — частота раздражения; по оси ординат — величины мышечных напряжений (в г).

¹ Можно допустить, что толстые нервные волокна, кроме того, больше «страдают» от тока, как имеющие меньшее внутреннее сопротивление и берущие на себя большую часть тока.

² Интересно, что близкую величину напряжения получал Куффлер (Kuffler, 1953) для тонической системы m. ileofibularis лягушки.

ВЫВОДЫ

1. Сократительные реакции внешних глазных мышц на раздражения соответствующих нервов у кроликов и у кошек имеют «фазный» и «тонический» компоненты, определяющиеся работой фазных и тонических единиц, о чем свидетельствует характер соответствующих электромиограмм. Тонический компонент сокращения, как правило, маскируется фазным.

2. Фазный компонент сократительной реакции (возбуждение фазных единиц) может быть устранен путем блокировки соответствующих нервных импульсов анодом раздражающего тока. В этом случае регистрируются чисто тонические реакции — медленные и относительно слабые сокращения (в электромиограмме медленные однофазные колебания потенциалов).

3. Полученные временные и силовые характеристики сократительных реакций фазной и тонической систем глазодвигательного аппарата млекопитающих животных позволяют заключить, что фазная система должна обеспечивать быстрые и значительные по размаху движения глазных яблок, а тоническая — их медленные, небольшие движения и фиксацию.

ЛИТЕРАТУРА

- (Воронцов Д. С., Н. А. Юденич, П. О. Макаров) W o r o n z o w D.,
N. J u d e n i t s c h, P. M a k a r o w, Pflug. Arch., 226, 113, 1930.
Жуков Е. К. Исследование о тонусе скелетных мышц. Медгиз, 1956.
М а т ю ш к и н Д. П., Физиолог. журн. СССР., 47, № 7, 878, 1961; 48, № 2, 188, 1962а;
№ 5, 534, 1962б; Бюлл. exper. биол. и мед., № 4, 121, 1962в.
K u f f l e r S. W., Arch. exptl. pathol. Pharmacol., 220, 116, 1953.
K u f f l e r S. W., E. M. V a u g h a n W i l l i a m s, Journ. Physiol., 121, 289, 1953.

Поступило 27 VIII 1962

TWO MOTOR SYSTEMS IN THE OCULOMOTOR EFFECTOR OF HIGHER ANIMALS

By D. P. Matiushkin

From the Department of Physiology, Paediatric Medical Institute, Leningrad

РАЗВИТИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
У КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ

А. В. Войно-Ясенецкий и А. В. Бурсиан

Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Изучению развития двигательной активности куриных эмбрионов посвящено значительное количество исследований, среди них наиболее фундаментальными являются работы Куо (Куо, 1932а, 1932б, 1932в, 1932г, 1938, 1939) и А. А. Волохова (1951). В этих работах установлены сроки возникновения движений, прослежены в общем виде пути, по которым складываются координации движений и образуются некоторые специализированные рефлексы. Отсутствие удовлетворительных методов графической регистрации заставляло исследователей ограничиваться констатацией фактов, доступных визуальному наблюдению, и словесным описанием процесса или графической регистрацией суммарной двигательной активности. В результате накопленные до сих пор знания отражаются словами «движение типа вздрагивания», «флексия», «экстензия», «локальные движения», «общие движения», «альтернирующие движения» и т. д., а каковы параметры этих движений остается не ясным. Дальнейшее проникновение в эволюцию механизмов моторных координаций, в сущность их усложнения и совершенствования требует применения более точных методов, позволяющих производить количественную оценку двигательных актов.

Для этой цели нами была разработана методика, в которой движения отдельных частей тела эмбриона преобразуются в электрические колебания, регистрируемые осциллографом (Войно-Ясенецкий, Москаленко, 1961). С помощью этой методики удалось установить факты, уточняющие и представляющие в несколько ином свете данные, полученные ранее методом визуального наблюдения.

В настоящем сообщении речь идет о развитии так называемых спонтанных движений головы (с 4-х суток) и конечностей (с 7-х суток) куриного эмбриона. Из литературы известно, что первые движения эмбриона возникают на 4-й день инкубации и протекают в виде вздрагиваний головы. К ним позднее присоединяются изгибы туловища, а на 6-й день возникают и первые локальные движения конечностей. Графическая регистрация первых движений головы и туловища с помощью вышеуказанной методики позволяет видеть (рис. 1, А), что они медленно нарастают и медленно прекращаются, занимая время порядка 1—2 сек. Сперва движения редки и разделены интервалами покоя до 100 сек. Но уже в конце 4-х суток обнаруживаются и группы по 2—3 одиночных движений с интервалами между каждым из них от 7 до 25 сек.

Чем ближе к 5-м суткам инкубации, тем эта тенденция к группировке одиночных движений оказывается все более выраженной (рис. 1, Б). На 5-е сутки и особенно на 6-е образуются комплексы группирующихся одиночных движений. Интервалы все более укорачиваются и даже наблюдается суперпозиция одиночных сокращений. Увеличивается и общее количество движений (рис. 1, В).

На 7-е сутки, т. е. в период возникновения рефлексорных реакций на раздражение кожи, спонтанные движения головы и конечностей имеют

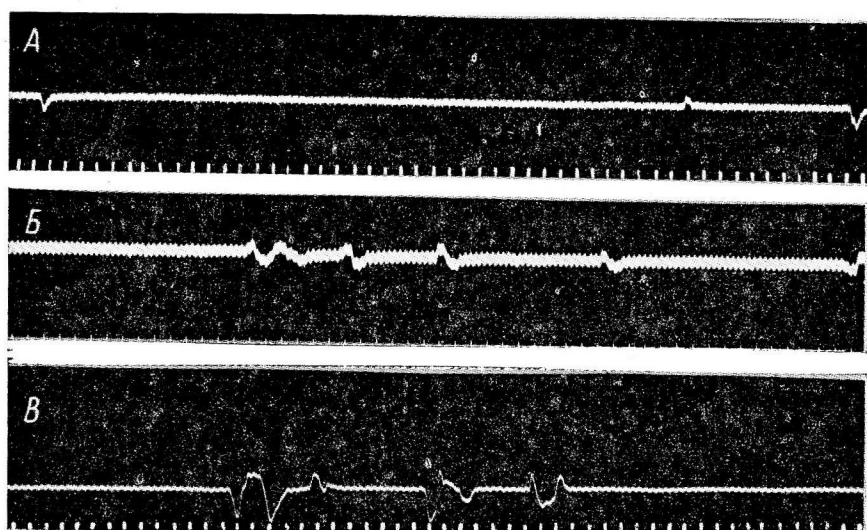


Рис. 1. Формирование комплексов из одиночных движений.

А — 4-е сутки инкубации, Б — 5-е, В — 6-е сутки инкубации. *Сверху вниз*: движения головы; отметка времени (здесь и на следующих рисунках) — 1 сек.

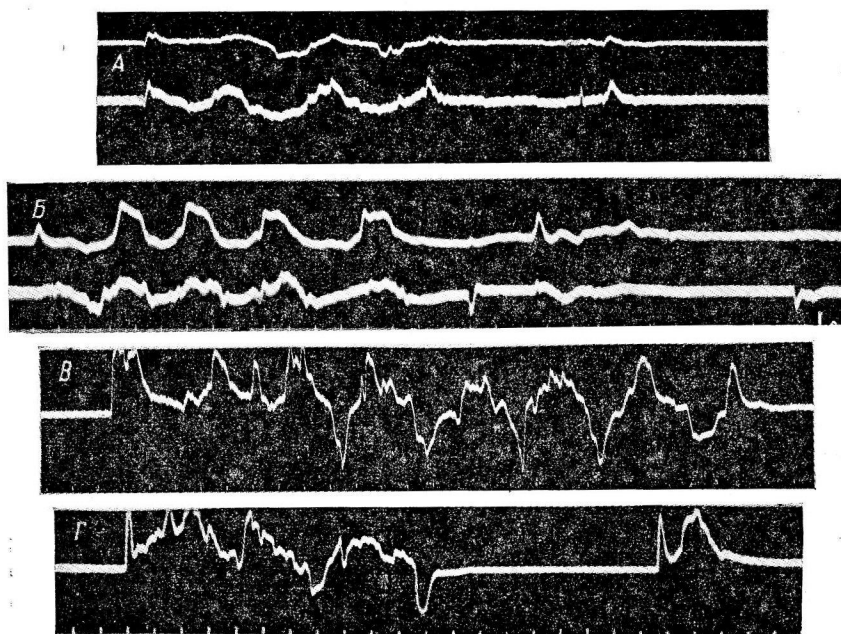


Рис. 2. Формирование ритмики медленных движений и возникновение быстрых движений.

А — 7-е сутки инкубации; *верхняя линия* — движения ноги, *нижняя* — движения головы. Б — 8-е сутки инкубации; *верхняя линия* — движение головы, *нижняя* — движения ноги. В, Г — 9-е сутки инкубации; движения ноги.

характер многочисленных комплексов, разделенных интервалами неподвижности до 120—200 сек. (рис. 2, А). Продолжительность самого комплекса достигает 15—17 сек. Отдельные движения в комплексе имеют форму тонических сокращений мышц. Двухсторонние пологие волны длительностью в 2—3 сек. приобретают правильный ритмический характер. При этом первая волна часто имеет быстрый компонент в восходящей части. Кроме того, на фоне медленных движений появляются быстрые пики. Пики встречаются и как изолированные движения.

Ритмика медленных волн еще более выражена на 8-е сутки инкубации (рис. 2, Б). В этот период продолжительность комплекса движений увеличивается и составляет в среднем 24 сек., а интервалы покоя в среднем достигают 130 сек.

Количество быстрых движений, которые возникли на 7-е сутки, к 9-м суткам инкубации быстро нарастает. К этому сроку комплекс движений представлен серией ритмически повторяющихся медленных волн, причем в большинстве случаев эти волны характеризуются быстрыми подъемами и спусками и горизонтальной зубчатой площадкой на высоте подъема. Каждая волна такого движения занимает время в 3—4 сек. (рис. 2, В). Во многих случаях одиночные быстрые (0.2—0.3 сек.) пики имеют как бы тонический «хвост» (2—2.5 сек.), что, вероятно, способствует суперпозиции часто следующих друг за другом быстро протекающих движений (рис. 2, Г). По-прежнему движения на 9-е сутки группируются в комплексы. Длительность отдельного комплекса — в пределах 30—55 сек. Интервалы между комплексами занимают в среднем время в 150 сек.

На 10—11-е сутки инкубации продолжается развитие медленных и быстро протекающих движений. В эти дни обнаруживаются и ритмические медленные движения, и быстрые фазические пики с тоническим «хвостом», и суперпозиция их с образованием медленно и быстро нарастающих сокращений мышц конечностей.

Прогрессивно нарастающая лабильность приводит эмбриона 12 суток инкубации к способности осуществлять очень быстрые движения длительностью до 0.05 сек., в которых уже трудно уловить медленный компонент. Приступы очень быстрых движений, флексии и экстензии конечностей и головы длятся иногда до 100 сек. непрерывно. Здесь нет тех комплексов ритмических медленных движений, которые наблюдались в более ранние дни развития. Фазические движения вспыхивают внезапно и столь же внезапно угасают (рис. 3, А). Эти вспышки быстрых движений не подчиняются какому-либо порядку. Но уже на следующий день начинается упорядочение этих вспышек, укладка их в правильные ритмы (рис. 3, Б). Это упорядочение продолжается вплоть до 18-го дня инкубации. С 13-го по 18-й день можно видеть не только серии быстро протекающих движений, но и ритмические движения, в которых отдельные фазические колебания сливаются, создавая возможность осуществления длительных приведений или отведений конечностей и головы (рис. 3, В). К концу инкубации образуются правильные ритмы движений конечностей и головы (рис. 3, Г).

Динамика двигательной активности куриных эмбрионов в течение периода инкубации представлена в количественном выражении на рис. 4. Общая продолжительность движений (за 5-минутный интервал) до 12-го дня инкубации непрерывно растет; исключение составляет лишь начальный период формирования двигательных комплексов (5—6-е сутки). Этот рост активности в начальный период сопровождается повышением длительности каждого двигательного комплекса в основном за счет увеличения количества медленных волн. Одновременно возрастают и интервалы неподвижности эмбриона, что обусловлено повышением компактности каждого комплекса движений. Однако с 9—10-х суток инкубации правильность чередования периодов движения и покоя все более нарушается за счет роста быстрого (фазического) компонента. Снова

укорачиваются интервалы неподвижности. К 12-м суткам фазические движения преобладают. Их общая продолжительность резко возрастает, но вместе с тем полностью теряется правильность чередования движений и покоя, которые в этот период не могут быть выражены статистически достоверными средними величинами (перерыв кривых II и III на рис. 4). Лишь начиная с 15-х суток инкубации продолжительность движений и интервалов покоя приобретает более или менее постоянный характер. Формирование правильных ритмов фазической активности

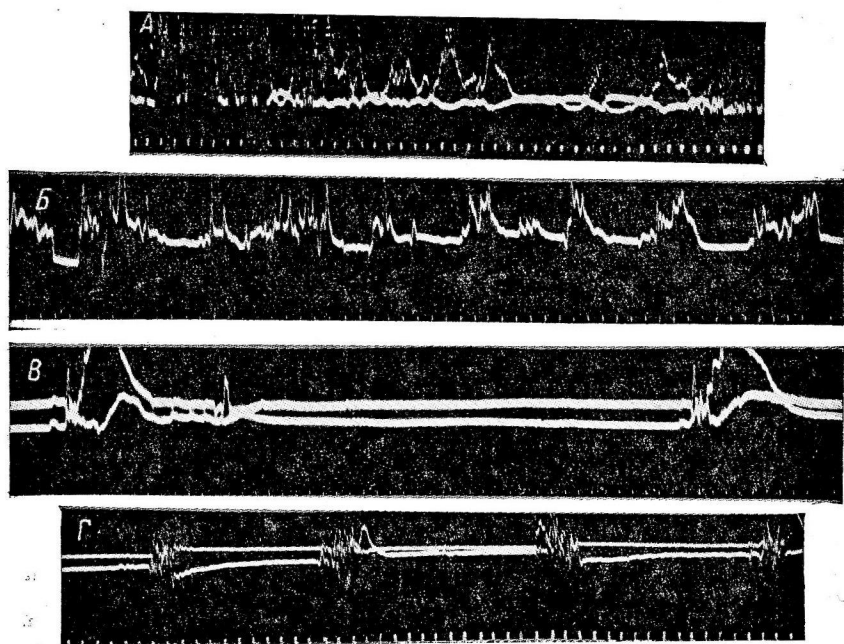


Рис. 3. Формирование быстрых движений и их ритмики.

А — 12-е сутки инкубации; *верхняя линия* — движения ноги, *нижняя* — движения крыла. Б — 13-е сутки инкубации; движения ноги.
В и Г — 18-е сутки инкубации. *Верхняя линия* — движения крыла и *нижняя линия* — движения ноги.

приводит к снижению общей продолжительности движений за счет значительного повышения скорости каждого двигательного акта.

Изложенные факты дают возможность проследить, правда пока еще в первом приближении, развитие деятельности моторного аппарата эмбриона от начальных тонусоподобных форм к фазическим и образование ритмов возбуждения на всем протяжении эмбрионального периода.

Если образование ритмической активности можно, без сомнения, отнести к нервным аппаратам, то формирование медленных и быстрых движений нельзя рассматривать как результат созревания только ц. н. с. Из многочисленных работ, начало которым было положено еще Зольтманом (Soltmann, 1877) и Прейером (Preyer, 1885), и из более поздних исследований (Вул, 1937а, 1937б; Розанова, 1938; Аршавский, Розанова, 1939; Худорожева, 1949) известно, что скорость сокращения мышц млекопитающих в процессе эмбрионального и раннего постнатального периодов развития постепенно увеличивается и что в ранний период эмбриональные мышцы обладают свойствами гладких мышц (Гинецинский, 1947). Хотя нам не известны параметры сокращения скелетных мышц куриных эмбрионов, нет оснований думать, что путь развития сократительной способности мышц куриных эмбрионов отличается от эмбриональных мышц млекопитающих. Несомненно, что процесс изменения ско-

ростей и формы движений эмбриона прямым образом связан с развитием мышечного аппарата.

У куриных эмбрионов уже самые первые спонтанные движения, возникающие на 4-й день инкубации, связаны с деятельностью нервной системы. Движения эти, как показывают многочисленные исследования, являются нейромоторными (Куо, 1939; Волохов, 1951, 1960; Чумак, 1960). Следовательно, изменения параметров двигательной активности эмбриона в процессе развития, образование сперва медленных, а затем наряду с продолжающейся эволюцией медленных движений возникновение и совершенствование быстрых движений, связано с созреванием как мышечной, так и нервной систем. Очевидно здесь речь идет и о качественном изменении тех нервных импульсов, которые получают мышечные волокна от разрывающихся нервных центров, и о качественном изменении сократительной способности мышечных волокон.

Общая картина развития двигательной активности куриных эмбрионов делает привлекательной мысль, что в ней обнаруживаются две линии развития: первая, возникающая с 4-го дня инкубации и достигающая своего развития к 11—12-у дню, является линией формирования тонического аппарата движений, и вторая, возникающая на 7-й день и достигающая совершенства к 18-у дню инкубации, есть линия формирования быстроработающих фазических аппаратов. Однако, хотя ряд исследователей (Зольтман, Прейер, Рябиновская, Худорожева и др.) рассматривают ранние сокращения мышц эмбрионов млекопитающих как тонические, следует проявить осторожность в оценке природы двигательной активности куриных эмбрионов. Вопрос о развитии тонических и фазических аппаратов (включающих центральные и периферические механизмы) не может быть решен на основании изучения формы движений, обнаруживаемой в графической записи и оцениваемой только по внешним механическим признакам, как бы соблазнительно это не казалось. Здесь необходимы тонкие электрофизиологические изыскания.

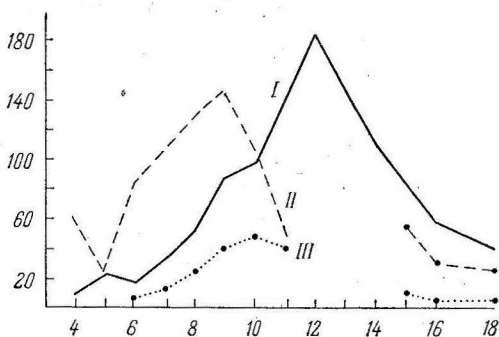


Рис. 4. Динамика двигательной активности куриных эмбрионов.

I — общая продолжительность движений за 5 мин.; II — средняя продолжительность интервала между комплексами движений; III — средняя продолжительность одного комплекса движений. По оси абсцисс — дни инкубации; по оси ординат — время (в сек.).

ЛИТЕРАТУРА

- Аршавский И. А., В. Д. Розанова, Физиолог. журн. СССР, 26, № 6, 629, 1939.
 Войно-Ясенецкий А. В., Ю. Е. Москаленко, Физиолог. журн. СССР, 47, № 9, 1205, 1961.
 Волохов А. А. Закономерности онтогенеза нервной деятельности. Изд. АН СССР, М.—Л., 1951; в сб.: Эволюция физиологических функций, 52. М.—Л., 1960.
 Вул И. М., Физиолог. журн. СССР, 22, № 1, 35, 1937а; № 2, 166, 1937б.
 Гиневинский А. Г., Физиолог. журн. СССР, 33, 413, 1947.
 Розанова В. Д., Физиолог. журн. СССР, 25, № 4, 403, 1938.
 Худорожева А. Т., Изв. АН СССР, серия биол., № 5, 617, 1949.
 Чумак В. И. В сб.: Эволюция физиологических функций, 77. М.—Л., 1960.
 Куо Z. Y., Journ. Exper. Zool., 61, 395, 1932а; 62, 453, 1932б; Journ. Comp. Psychol., 13, 245, 1932в; Psychol. Rev., 39, 499, 1932г; Am. Journ. Psychol., 51, 361, 1938; Journ. Neurophysiol., 2, 488, 1939.

Preyer W. Specielle Physiologie des Embryo. Leipzig, 1885.

Soltmann O. Ueber einige physiologische Eigentümlichkeiten d. Muskeln u. Nerven des Neugeborenen. Diss. Breslau, 1887.

Поступило 24 IX 1962

DEVELOPMENT OF MOTOR ACTIVITY IN CHICK EMBRYOS

By *A. V. Voino-Yasenetski* and *A. V. Bursian*

From the I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КИСЛОРОДНОГО ГОЛОДАНИЯ
НА КРИВЫЕ ДИССОЦИАЦИИ ОКСИГЕМОГЛОБИНА
БЕЛЫХ КРЫС В РЯДУ ПОКОЛЕНИЙ

В. И. Войткевич

Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, Ленинград

Предыдущими работами лаборатории Е. М. Крепса (Крепс и соавторы, 1956а, 1956б, 1956в; Войткевич, 1960) было установлено, что при акклиматизации к хроническому кислородному голоданию в ряду поколений в организме происходит целый ряд изменений, направленных на борьбу с кислородным голоданием. Среди них было найдено увеличение количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови, увеличение количества крови в мозгу.

Особенности среды обитания могут оказывать влияние и на свойства гемоглобина (Антелидзе, Барбашова, 1938). О возможности изменения свойств гемоглобина млекопитающих животных и человека в процессе акклиматизации к гипоксическим условиям существуют разногласия. Одним из основных показателей качественных особенностей гемоглобина является форма и положение кривой диссоциации оксигемоглобина крови. Некоторые авторы не находили изменений в кривых диссоциации оксигемоглобина крови при акклиматизации организма к хроническому кислородному голоданию (Douglas, Haldane, Henderson, Schneider, 1913; Dill и др., 1931; Барбашова, Гинецинский, 1942). Другие авторы наблюдали сдвиг кривой влево (Barcroft, 1925; Быков, Мартинсон, 1933; Слоним и соавторы, 1949). Наконец, третьи авторы находили сдвиг кривой вправо (Keys, Hall, Barron, 1936; Hurtado, 1959). А. М. Чарный и соавторы (1946) обнаружили, что после многократного подъема собак на высоту 5000 м усиливается S-образность кривой (в области верхней инфлексии сдвиг влево, а в области нижней инфлексии — вправо). Р. П. Ольянская и соавторы (1949) показали, что при акклиматизации овец на высоте 4000 м кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается в «зарядной» части влево, а в «разрядной» — вправо.

Данная работа посвящена изучению кривых диссоциации суммарного оксигемоглобина¹ цельной крови в ряду поколений белых крыс при акклиматизации их к условиям хронического кислородного голодания.

МЕТОДИКА

Исследовались кривые диссоциации оксигемоглобина крови белых крыс, которые жили и размножались в газопроточной «гипоксической» камере² емкостью 10 м³. В камеру подавалась газовая смесь, состоящая из азота (89,5%) и кислорода (10,5%) при нормальном атмосферном давлении. Накапливавшиеся в камере углекислота и влага поглощались натронной известью и силикагелем. Воздух в камере перемешивался вентилятором, содержание O₂ и CO₂ периодически контролировалось. «Гипоксический» режим в камере поддерживался в течение 12 часов в сутки, а в остальное время двери камеры были открыты. Многие исследователи (Altland, Highman, 1951; Барбашова, 1952; Крепс и соавторы, 1956а) показали, что при прерывистом воздействии гипоксии

¹ В крови обнаружены модификации гемоглобина, обладающие различными кривыми диссоциации. Возможно, что при акклиматизации изменяется соотношение между разновидностями гемоглобина.

² Подробное описание газовой камеры дано в работе Крепса и соавторов (1956а),

ческих условий приспособительные реакции развиваются в организме не в меньшей степени, чем при постоянном действии). В этой камере крысы жили и размножались. Контрольные крысы находились в условиях нормального атмосферного воздуха. «Гипоксические» и контрольные крысы были одного происхождения и содержались на одинаковом пищевом режиме.

Для получения кривых диссоциации оксигемоглобина крови был применен метод кюветной оксигеметрии.

Заполнение сатураторов газовыми смесями проводилось следующим способом. Заранее в 8 газовых баллонах (емкостью 80 л) готовились газовые смеси (под давлением 100 атм). Смеси составлялись из N_2 , O_2 и CO_2 . Содержание CO_2 во всех газовых смесях было одинаковым — 5,3%, т. е. его парциальное давление при общем давлении 760 мм рт. ст. равнялось 40,3 мм рт. ст.. Количество O_2 в смесях были: 2,4, 4,4, 5,2, 6,3, 8,3, 10,5, 11,6 и 13,2%, соответственно парциальные давления O_2 при общем давлении 760 мм рт. ст. были: 18,2, 33,4, 39,5, 47,9, 63,1, 79,8, 88,7 и 101,8 мм рт. ст.. Баллоны с приготовленными газовыми смесями находились в горизонтальном положении в течение 10 дней для полного перемешивания газов. Газовый состав смесей в баллонах периодически контролировался на аппарате Холдзана.

Исследованию подвергались взрослые крысы, самцы и самки, в возрасте от 6 до 15 месяцев. Каждый опыт ставился на «гипоксических» и контрольных животных одного пола, возраста и веса.

Для получения крови голова крысы быстро отрезалась, и кровь из перерезанных сосудов вытекала в фарфоровую чашку, в которую заранее помещался 30%-й раствор оксалата калия из расчета 0,02 мл раствора на 1 мл крови. Для одного опыта (чтобы получить большее число точек для построения кривой диссоциации оксигемоглобина) бралась кровь от двух крыс одного помета и одинакового пола. Кровь перемешивалась в чашке и затем переливалась в мерную пробирку, куда, если нужно, добавлялся раствор оксалата калия для соблюдения необходимого соотношения.¹ Из пробирки кровь разливалась пипеткой по 2 мл в 8 сатураторов емкостью 150 мл. Сатураторы находились в вертикальном положении, кровь помещалась в нижнюю суженную часть сатуратора (внутренний диаметр — 8 мм). Затем в сатуратор вводилась резиновая трубка от редуктора баллона с газовой смесью. Газовая смесь пропусклась в каждый сатуратор при медленном вращении его с одной и той же скоростью в течение 40 сек. Сатураторы укреплялись в горизонтальном положении в водяной бане и вращались в течение 25 мин. при температуре 38° для приведения крови в равновесие с газовыми смесями. Давление газов в сатураторах выравнивалось до атмосферного. После насыщения все сатураторы ставились вертикально в водяной бане на 3—5 мин., чтобы кровь стекла со стенок в нижнюю часть сатуратора. Затем нижний отросток нижнего крана сатуратора заполнялся вазелиновым маслом и опускался в пробирку с маслом, открывался нижний кран, и кровь стекала в пробирку под масло. Из пробирки бралось по 0,4 мл крови для определения процента насыщения крови кислородом при помощи отражательного кюветного оксигеметра (ОКО-01, «Биофизприбор»). Из каждой пробирки кровь исследовалась 2—3 раза. Измерение процента насыщения крови кислородом занимало 1¹/₂—2 мин., вместо 1¹/₂ часов, необходимых для определения его на манометрическом аппарате ван Слайка. Все 8 проб крови исследовались в течение 50 мин. (определения должны проводиться возможно быстрее, так как кислород, растворенный в масле, может поглотиться кровью).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были исследованы кривые диссоциации оксигемоглобина цельной крови «гипоксических» крыс I поколения, помещенных в «гипоксическую» камеру в возрасте 2—2¹/₂ месяцев и проживших там в течение 12—13 месяцев. Из 9 кривых, полученных у «гипоксических» крыс I поколения, ни одна не отклонилась от кривой контрольных крыс (табл. 1).

Из 10 кривых диссоциации оксигемоглобина крови «гипоксических» крыс II поколения (крыс, родившихся в «гипоксической» камере и проживших в ней всю свою жизнь) 2 кривые были сдвинуты от кривых контрольных крыс. Одна кривая была сдвинута в области нижней инфлексии вправо, другая в области верхней инфлексии влево и одновременно в области нижней инфлексии вправо (табл. 1, рисунок).

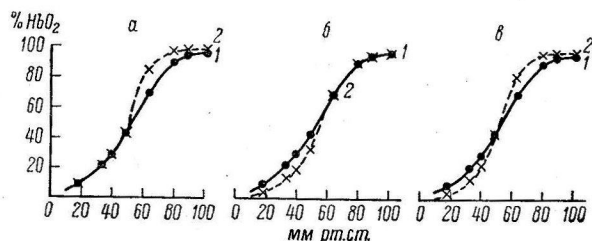
Было исследовано 10 кривых у «гипоксических» крыс III поколения. Из них 3 кривые не совпали с кривыми контрольных крыс: 2 кривые от-

¹ Кюветный оксигеметр, которым мы пользовались, был откалиброван в абсолютных единицах кислородного насыщения крови крыс при добавлении в качестве антикоагулянта оксалата калия из расчета 0,02 мл 30%-го раствора на 1 мл крови. При несоблюдении этого условия нарушается калибровка прибора.

клонились влево в области верхней инфлексии и 1 кривая отклонилась вправо в области нижней инфлексии.

Затем были исследованы диссоциационные кривые оксигемоглобина «гипоксических» крыс X—XIII поколений. Из 4 кривых «гипоксических» крыс X поколения 2 были смещены по сравнению с кривыми контрольных крыс. Одна из них была сдвинута влево в верхней части, другая влево в верхней части и вправо в нижней части. Среди 10 кривых «гипоксических» крыс XI поколения 6 не совпали с кривыми контрольных крыс. Из них 4 кривые отклонились в области верхней инфлексии влево и 2 — в области нижней инфлексии вправо. Из 7 кривых «гипоксических» крыс XII поколения 4 кривые отклонились от кривых контрольных крыс: 3 из них — влево в области верхней инфлексии и 1 кривая вправо в области нижней инфлексии. Наконец, было исследовано 11 кривых «гипоксических» крыс XIII поколения. Из них 6 кривых отклонились от кривых контрольных крыс: 3 — влево в верхней части, 2 — вправо в нижней части и 1 — влево в верхней части и вправо в нижней части.

Таким образом, у «гипоксических» крыс более поздних поколений (X—XIII) большее количество кривых диссоциации оксигемоглобина не совпадало с кривыми контрольных крыс, чем у крыс более ранних поколений (II—III, табл. 1). Из 20 кривых диссоциации у «гипоксических» крыс II—III поколений были сдвинуты 5 (25%), а из 32 кривых «гипоксических» крыс X—XIII поколений были сдвинуты 18 (56%).



Примеры кривых диссоциации оксигемоглобина крови «гипоксических» крыс, отличающихся от кривых контрольных крыс.

а — сдвиг влево в области верхней инфлексии, б — вправо в области нижней инфлексии, в — влево в области верхней инфлексии и вправо в области нижней инфлексии. 1 — кривые контрольных крыс; 2 — кривые «гипоксических» крыс.

процента сдвинутых диссоциационных кривых оксигемоглобина крови «гипоксических» крыс зависит от количества поколений, находившихся в условиях хронического кислородного голодания.

Выявленные изменения в положении кривой (усиление S-образности) есть проявление акклиматизации организма к хроническим гипоксическим условиям, иначе говоря, приспособление организма, направленное на борьбу с кислородным голоданием тканей.

Таблица 1
Количество исследованных кривых диссоциации оксигемоглобина цельной крови «гипоксических» крыс

Поколение крыс	Общее количество кривых	Количество кривых, совпадающих с кривыми контрольных крыс	Количество кривых, сдвинутых от кривых у контрольных крыс		
			в верхней части влево	в нижней части вправо	одновременно в верхней части влево и в нижней части вправо
I	9	9	—	—	—
II	10	8	—	1	1
III	10	7	2	1	—
X	4	2	1	—	1
XI	10	4	4	2	—
XII	7	3	3	1	—
XIII	11	5	3	2	1
Всего	61	38	13	7	3

Следовательно, сдвиг кривой диссоциации суммарного оксигемоглобина крови встречается далеко не у всех крыс, акклиматизируемых в ряде поколений к условиям хронического кислородного голодания.

Можно отметить некоторую закономерность в частоте появления изменения хода диссоциационных кривых. Увеличение

Чтобы гемоглобин мог эффективно осуществлять перенос кислорода от легких к тканям, необходимо, чтобы он как можно полнее окислялся при напряжении кислорода, существующем в легких, и с легкостью отдавал связанный им кислород в тканевых капиллярах. Сдвиг кривой диссоциации в области верхней инфлексии влево свидетельствует о повышении способности гемоглобина поглощать кислород при более низком парциальном давлении кислорода в легких. Это выгодно для организма, живущего в гипоксических условиях, так как артериальная кровь может быть насыщена кислородом при более низком парциальном давлении кислорода во вдыхаемом воздухе. Благодаря этому увеличивается артерио-венозная разница и ткани получают больше кислорода. Сдвиг кривой диссоциации вправо в области нижней инфлексии указывает на понижение сродства гемоглобина к кислороду при низких величинах парциального давления кислорода, что должно облегчить отдачу кислорода крови тканям.

Таким образом, описанные сдвиги кривых диссоциации суммарного оксигемоглобина крови целесообразны для организма, живущего в условиях кислородного голодания.

Выявленные изменения кривых диссоциации обуславливаются, возможно, изменением соотношения в содержании разных форм гемоглобина, свойственных взрослым организмам, с частичным возвратом к эмбриональному гемоглобину, кривая диссоциации которого более приспособлена к «выкачиванию» кислорода из крови матери и более полной отдаче кислорода тканям (Лихницкая, 1950). Крысы, у которых не происходят изменения свойств гемоглобина в приспособительном направлении к гипоксии, вероятно, оказались бы отбракованными естественным отбором при попадании их в условия более жесткой гипоксии (например, в очень высокую местность).

Если проследить, какой процент оксигемоглобина крови диссоциирует на гемоглобин и кислород при одинаковом падении парциального давления кислорода (например, с 80 до 40 мм рт. ст.), то оказывается, что больший процент оксигемоглобина диссоциирует у акклиматизированных к гипоксии крыс, чем у контрольных (табл. 2).

Таблица 2

Средний процент диссоциирующего оксигемоглобина при падении давления кислорода с 80 до 40 мм рт. ст. у «гипоксических» (имевших сдвиги кривых диссоциации) и контрольных крыс

Группы животных	Количество кривых n	Средний процент диссоциирующего оксигемоглобина при падении давления кислорода с 80 до 40 мм рт. ст. $M \pm m$
«Гипоксические» крысы (сдвиг влево в области верхней инфлексии)	13	64.4 ± 0.4
Контрольные крысы	13	59.3 ± 0.3
«Гипоксические» крысы (сдвиг вправо в области нижней инфлексии)	7	67.5 ± 1.8
Контрольные крысы	7	59.4 ± 0.3
«Гипоксические» крысы (сдвиг влево в области верхней инфлексии и вправо в области нижней инфлексии)	3	70.0 ± 2.4
Контрольные крысы	3	60.8 ± 0.7

Для количественного выражения процессов адаптации могут служить две точки по оси абсцисс, предложенные Крюгом: «напряжение зарядки» (величина парциального давления кислорода, при которой гемоглобин насыщен кислородом на 95%: P_{95}) и «напряжение разрядки» (парциаль-

ное давление кислорода, при котором гемоглобин отдает половину связанного им кислорода, т. е. делается насыщенным на 50%; P_{50}). В табл. 3 представлены средние величины «напряжения зарядки» и «напряжения разрядки» по кривым диссоциации оксигемоглобина крови контрольных и «гипоксических» крыс, имевших сдвиг в кривой диссоциации.

Таблица 3

Средние величины «напряжения зарядки» (P_{95}) и «напряжения разрядки» (P_{50}) по кривым диссоциации оксигемоглобина крови «гипоксических» (имевших сдвиги кривых) и контрольных крыс

Группы животных	Количество кривых n	P_{95}	P_{50}
		в мм рт. ст. $M \pm m$	
«Гипоксические» крысы (сдвиг влево в области верхней инфлексии)	13	82.8 ± 1.2	51.3 ± 0.5
Контрольные крысы	13	93.1 ± 0.3	52.7 ± 0.2
«Гипоксические» крысы (сдвиг вправо в области нижней инфлексии)	7	92.9 ± 0.4	56.2 ± 0.6
Контрольные крысы	7	92.9 ± 0.4	53.2 ± 0.3
«Гипоксические» крысы (сдвиг влево в области верхней инфлексии и вправо в области нижней инфлексии)	3	79.3 ± 2.4	51.7 ± 2.3
Контрольные крысы	3	92.0 ± 0.0	52.6 ± 0.2

Примеры кривых диссоциации оксигемоглобина крови «гипоксических» и контрольных крыс даны на рисунке. Необходимо отметить, что все имеющиеся сдвиги кривых диссоциации «гипоксических» крыс выходят за пределы вариабильности кривых диссоциации контрольных крыс.

Таким образом, при акклиматизации к гипоксическим условиям ряда поколений крыс может происходить изменение кислородосвязующих свойств суммарного гемоглобина, что является одним из средств защиты организма, направленных на борьбу с кислородным голоданием.

ВЫВОДЫ

1. При акклиматизации белых крыс к условиям хронического кислородного голодания в ряду поколений наблюдались сдвиги кривых диссоциации суммарного оксигемоглобина цельной крови части крыс. У крыс I поколения сдвиги кривых диссоциации оксигемоглобина крови отсутствовали. Сдвиги кривых диссоциации оксигемоглобина крови у крыс II—III поколений найдены в 25% случаев, а у крыс более поздних поколений (X—XIII) — в 56% случаев.

2. Сдвиги кривых диссоциации происходили в области верхней инфлексии (влево) или в области нижней инфлексии (вправо), или одновременно в области верхней инфлексии (влево) и в области нижней инфлексии (вправо).

ЛИТЕРАТУРА

- Антелидзе Б. Ф., З. И. Барбашова, Физиолог. журн. СССР, 25, № 4, 467, 1938.
 Барбашова З. И. В сб.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность, 85. Киев, 1952.
 Барбашова З. И., А. Г. Гинецинский, Изв. АН СССР, серия биол., № 5, 295, 1942.
 Быков К. М., Э. Э. Мартинсон, Арх. биол. наук, 33, в. 1-2, 147, 1933.
 Войткевич В. И., Физиолог. журн. СССР, 46, № 1, 78, 1960.
 Крепс Е. М., Н. А. Вержбинская, Е. Ю. Ченыхаева, Е. В. Чирковская, Ц. К. Гавурина, Физиолог. журн. СССР, 42, № 1, 69, 1956а; № 2, 149, 1956б; № 6, 456, 1956в.

- Лихницкая И. И. Изменения кислородсвязующих свойств крови в эмбриональном периоде. Изд. АМН СССР, М., 1950.
- Ольнянская Р. П., А. Л. Избинский, Р. С. Кезик, Е. М. Чиркович, К. А. Чукин. В сб.: Опыт изучения регуляций физиологических функций в естественных условиях существования организма, 1, 135, Изд. АН СССР, М.—Л., 1949.
- Слоим А. Д., А. Г. Понугаева, О. И. Марголина, С. О. Руттенбург, З. А. Лупинская, А. Л. Избинский. В сб.: Опыт изучения регуляций физиологических функций в естественных условиях существования организма, 1, 180. Изд. АН СССР, М.—Л., 1949.
- Чарный А. М., В. В. Стрельцов, П. Е. Сыркина, С. Э. Красовицкая, Арх. патолог., 8, 1-2, 22, 1946.
- Altland P. D., B. Highman, Am. Journ. Physiol., 161, 261, 1951.
- Barcroft J. The Respiratory Function of the Blood, 1, 101. Cambridge, 1925.
- Dill D. B., H. T. Edwards, A. Fölling, S. A. Oberg, A. M. Pappenheimer, J. H. Talbott, Journ. Physiol., 71, 47, 1931.
- Douglas C. G., J. S. Haldane, Y. Henderson, E. C. Schneider, Phil. Trans. Roy. Soc., London B, 203, 185, 1913.
- Hurtado A. XXI International Congress of Physiological Sciences, 228. Buenos Aires, 1959.
- Keys A., F. G. Hall, E. S. G. Barron, Am. Journ. Physiol., 115, 292, 1936.

Поступило 1 VI 1962

INFLUENCE OF CHRONIC OXYGEN WANT ON OXYHAEMOGLOBIN DISSOCIATION CURVES IN SUCCESSIVE GENERATIONS OF WHITE RATS

By V. I. Voitkevitch

From the I. P. Pavlov Institute of Physiology, Leningrad

АДАПТАЦИОННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА В ОНТОГЕНЕЗЕ

К. С. Тринчер и Э. И. Гинцбург

Институт биологической физики АН СССР, Москва

Сродство гемоглобина к кислороду увеличивается с повышением рН среды (Barcroft, 1928, 1946; Кузнецов, 1949). Гемоглобин из фетальной крови обладает большим (приблизительно на 15%) сродством к O_2 , чем материнский (Лихницкая, 1950). Это различие соответствует особенностям условий, в которых происходит связывание кислорода гемоглобином.

Гемоглобин взрослого животного приспособлен к респираторной легочной ткани, которая обладает слабощелочной реакцией (Тринчер, 1955), в то время как фетальная кровь оптимально адаптирована к более кислой плацентарной среде (Коржуев, 1959, Аршавский, 1960). Если сравнить фетальный гемоглобин при рН-7.3 с материнским гемоглобином при рН-8.0, то обнаруживается, что обе формы гемоглобина обладают одинаковым сродством к кислороду (Тринчер, 1960). Следовательно, фетальный и материнский гемоглобины отличаются по сродству к O_2 , если сравнение относится к одинаковому рН в искусственной среде, но они обладают одинаковым сродством к O_2 , если сравнение относится к реальным величинам рН естественной среды.

Эти свойства гемоглобина соответствуют принципу «функциональной пластичности белковой молекулы»: последняя оказывается оптимально адаптированной к физико-химическим условиям той среды, в которой клетка функционирует.

Влияние активной реакции среды на образование крови, содержащей разные формы гемоглобина (Hb-F или Hb-A), было показано прямыми опытами с переживающей эмбриональной печенью (Thomas e. a., 1960). При пропускании через печень оксигенизированной (слабощелочной) крови печень продуцировала эритроциты, содержащие Hb-A; при пропускании гипоксической (слабокислой) крови печень продуцировала эритроциты, содержащие Hb-F.

Hb-F и Hb-A обладают разной чувствительностью к денатурационному действию щелочи. Hb-F является значительно более чувствительным к щелочной денатурации, чем Hb-A (Brinkman, 1937; Лихницкая, 1950; Haughton e. a., 1958; Тринчер, 1960; Straub, 1960).

Заметим, что по поводу различной устойчивости гемоглобинов к щелочи в литературе имеются противоречия (в данной работе они не обсуждаются).

Существует, следовательно, корреляция между сродством гемоглобина к O_2 и чувствительностью к действию щелочи. Такая корреляция является общим биологическим явлением, которое обнаруживается в широком филогенетическом диапазоне как для гемоглобинов из эритроцитов теплокровных и холоднокровных, так и для свободноплавающих молекул гемоглобинов из крови червей (Haughton e. a., 1958).

В ходе постнатальной адаптации крови теплокровного животного происходит замена фетального гемоглобина гемоглобином взрослого животного. Так как гемоглобин находится у теплокровных животных внутри эритроцита, то можно допустить два способа замены гемоглобинов: путем постепенной замены эритроцитов, содержащих только Hb-F, или путем превращения Hb-F в Hb-A в циркулирующих эритроцитах. При наличии первого варианта замена гемоглобинов была бы обусловлена эритропоэтическим аппаратом и циркулирующие в кровяном русле эритроциты состояли бы в течение адаптационного периода из двух популяций (содержащих только Hb-F и только Hb-A). При втором варианте в течение адаптационного периода должна циркулировать только одна популяция эритроцитов, содержащих одновременно Hb-F и Hb-A в каждой клетке.

Различная чувствительность Hb-F и Hb-A к денатурационному действию щелочи позволяет установить наличие того или другого гемоглобина в эритроцитах. Для решения вопроса, каким путем происходит замена гемоглобинов в крови, мы исследовали изменения щелочной устойчивости эритроцитов из крови постнатальных животных в течение адаптационного периода.

МЕТОДИКА

Щелочную устойчивость эритроцитов изучали методом изотонического щелочного гемолиза (Тринчер, 1959). Свежую кровь крысы, полученную декапитацией животного, смешивали в отношении 1.5 : 100 с физиологическим раствором, в который был прибавлен гепарин для предупреждения свертывания крови. 1 мл разведенной крови смешивали с 5 мл изотонического буферного раствора с $\text{pH}=9.97$.¹ Момент прибавления буфера отмечался как начало воздействия изотонической щелочной среды на эритроциты. Воздействие щелочи на эритроциты происходило при $32 \pm 0.02^\circ$. Время от времени производились измерения оптической плотности этой смеси на фотоэлектроколориметре (ФЭК-М) с синим фильтром. Опыт считался законченным, когда величина оптической плотности достигала минимального постоянного значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На рис. 1 приведены 5 кривых, изображающих кинетику процесса изотонического щелочного гемолиза. Кривая I соответствует крови новорожденного крысенка, кривая II — 4-дневного, кривая III — 8-дневного, кривая IV — 13-дневного животного и кривая V — взрослой крысы (матери).

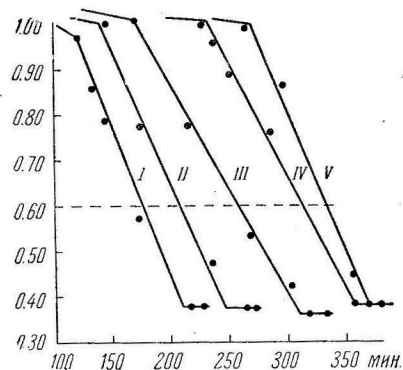


Рис. 1. Изменение оптической плотности суспензии эритроцитов крысы при воздействии изотонического щелочного раствора.

По оси ординат — оптическая плотность взвеси; по оси абсцисс — время (в мин.). I — эритроциты новорожденного животного, II — 4-дневного, III — 8-дневного, IV — 13-дневного крысенка, V — взрослого животного (матери).

Все 5 кривых имеют одинаковую форму, но резко отличаются друг от друга по расположению среднего участка. Средний участок кривых оказывается сдвинутым влево тем больше, чем моложе животное. Существует, следовательно, зависимость в расположении среднего участка кривых от возраста животного в течение первых 20 дней постнатальной жизни. Кривая, отражающая процесс изотонического щелочного гемолиза, делится на 3 участка, которым соответствуют три различные кинетические фазы.

Первая фаза представляет собой относительно медленное набухание эритроцитов до достижения некоторого предельного состояния осмотического равновесия. Эта фаза отличается высоким значением оптической плотности, которая мало изменяется во времени. Длительность фазы тем короче, чем меньше возраст животного. Высокое значение оптической плотности объясняется мутностью раствора, содержащего набухшие эритроциты.

Вторая фаза (средний участок кривой) представляет собой быстрое разрушение всех эритроцитов, что обнаруживается резким падением оптической плотности. Эта вторая фаза имеет одинаковую длительность у всех кривых. Окончание этой фазы означает, что все эритроциты гемолизированы и раствор превратился в оптически прозрачный раствор гемоглобина. Третья фаза отличается постоянным во времени и минимальным значением оптической плотности, одинаковым для всех кривых.

Сходство формы всех кривых говорит о том, что кровь, взятая в разные дни жизни животного, начиная с первого дня, состоит из одной единственной популяции эритроцитов относительно содержания гемоглобина в них. Все клетки одинаково быстро набухают и почти в одно и то же время гемолизуют. Наклон второго участка кривой, ход которого теоретически должен быть параллельным оси ординат, объясняется тем, что и в однородной популяции эритроцитов существуют различия осмотической устойчивости, зависящее главным образом от различного возраста

¹ К 1000 мл буфера, приготовленного из 0.1 н NaOH и 0.1 бургы, прибавляли 2.63 г NaCl.

отдельных клеток. Молодые эритроциты гемолизуют несколько раньше, чем старые.

Расположение средних участков кривых позволяет графически изобразить зависимость щелочной устойчивости эритроцитов от возраста животного. В качестве показателя щелочной устойчивости клеток было взято время наступления гемолиза, соответствующее значению оптической плотности 0.60 (приблизительно середина среднего участка кривой). На рис. 2 собраны все экспериментальные данные, полученные у 40 животных разного возраста. Устойчивость эритроцитов к денатурационному воздействию щелочи увеличивается с возрастом животного и достигает своего максимального значения на 20-й день постнатальной жизни. Начиная с 20-го дня, эритроциты являются, следовательно, полностью адаптированными к новым физиологическим условиям. С 20-го дня все эритроциты содержат только Нб-А. С момента рождения до 20-го дня эритроциты, каждая клетка в отдельности, содержали одновременно Нб-F и Нб-А в непрерывно изменяющейся пропорции. Эритроциты внутриутробного животного, адаптированные к связыванию кислорода в контакте с плацентой, содержали только Нб-F.

Для установления закономерности адаптационного процесса, выраженной в виде функциональной зависимости структуры клетки от времени, на координатную систему рис. 2 была наложена вторая координатная система: y и x . Ордината y начинается с числа ноль, соответствующего экстраполированному числу 130 мин. на ординате, и абсцисса x начинается с числа 1, соответствующего числу ноль экспериментальной оси. В этой наложенной координатной системе проведена кривая, выражающая математическую функцию

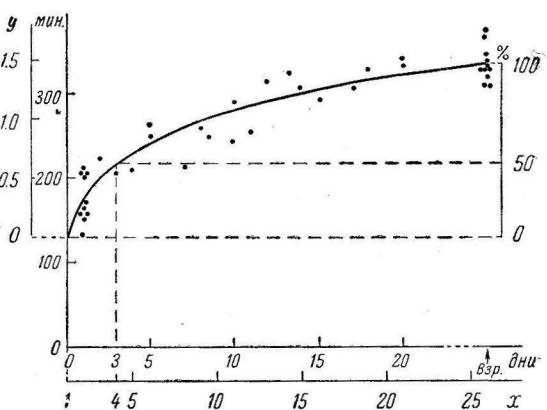


Рис. 2. Зависимость времени наступления гемолиза от возраста животного.

По оси ординат: время (в мин.); по оси абсцисс — дни после рождения; Взр. — взрослое животное. Кроме того, на график нанесены координаты, по которым построена кривая логарифмической функции (ось y — слева, ось x — внизу).

$$y = \ln x$$

Как видно, эта функция точно находится в зоне экспериментальных точек. Зависимость щелочной устойчивости эритроцитов от возраста животного в течение адаптационного периода, от момента рождения до 20-го дня постнатальной жизни, подчиняется, следовательно, логарифмическому закону.

Процесс адаптации эритроцитов протекает чрезвычайно быстро. Уже на 3-й день после рождения достигается 50% адаптационного эффекта (рис. 2). На 3-й день постнатальной жизни все циркулирующие в кровяном русле эритроциты содержат одновременно Нб-F и Нб-А в равных количествах.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные опытные данные показывают, что эритроцит млекопитающих — безъядерная неделяющаяся клетка, имеющая чрезвычайно низкий обмен веществ и выполняющая в основном только одну специализированную функцию, не связанную с расходом энергии, обладает способностью к адаптации. В течение первых 20 дней постнатальной жизни происходит приспособление эритроцита к новой физиологической среде; изменение его цитоплазматической структуры. Внутри эритроцита происходит перестройка фетального гемоглобина в гемоглобин взрослого

организма. Нб-Ф, который был адаптирован к плаценте, превращается внутри эритроцита в Нб-А, который адаптирован к слабощелочной среде респираторной легочной ткани. Этот адаптационный процесс клеточного организма представляет собой процесс молекулярной перестройки белкового состава внутри клетки.

Эдварс и соавторы (Edwards а. о., 1961) обнаружили, что в циркулирующих в кровяном русле эритроцитах происходит процесс старения, который сопровождается изменением гемоглобинов внутри клетки. Известно, что процесс старения эритроцита отражается на функциональных свойствах клетки, на ее ферментативной активности (Pranker, 1958), энергетической функции и ионном транспорте (Bernstein, 1959), осмотической резистентности (Marks

а. о., 1958) и механических свойствах (Simon, 1957). Эти данные указывают на дегенеративные изменения эритроцитов в процессе старения, ведущие к гибели клетки. Обнаруженная нами цитоплазматическая перестройка эритроцита, напротив, представляет собой, не процесс структурной деградации эритроцита, а процесс адаптации

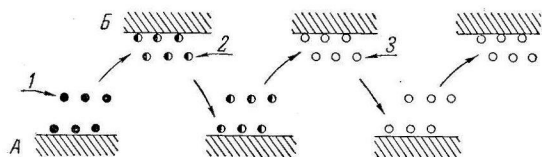


Рис. 3. Схема адаптации эритроцитов.

А — эритропоэтическая система; Б — респираторная легочная ткань. 1 — эритроциты, содержащие Нб-Ф; 2 — эритроциты, содержащие Нб-Ф и Нб-А; 3 — эритроциты, содержащие Нб-А.

клетки к новым условиям существования.

Новый физиологический раздражитель, вызывающий адаптационную перестройку молекулярного состава эритроцита, представляет собой источник информации. Респираторная легочная ткань передает контактирующему с ней эритроциту информацию о щелочности среды. Контактующая клетка, становясь посетителем этой информации, изменяет свою структуру и сама превращается в источник информации для эритропоэтической системы. Эритропоэтическая система, получив новую информацию, продуцирует новые структурно измененные эритроциты. Это положение может быть иллюстрировано следующей схемой (рис. 3).

Эритроциты, выходящие из эритропоэтической системы фетального животного, содержат только Нб-Ф. Соприкасаясь в постнатальной жизни с респираторной легочной тканью, эритроциты приобретают новую информацию и изменяют свою структуру. Они содержат одновременно как Нб-Ф, так и Нб-А и сами становятся источниками информации для эритропоэтической системы. Последняя продуцирует новые эритроциты в соответствии с полученной информацией, и по истечении 20 дней все эритроциты содержат только Нб-А. Постаревшие за это время эритроциты удаляются из организма и заменяются молодыми эритроцитами, измененными в соответствии с новой информацией.

В отличие от неживой кибернетической системы, в которой имеет место потеря информации в процессе ее передачи (шумы, тепловой хаос), в живой системе информация сохраняется, носитель информации изменяет свою структуру в соответствии с полученной информацией и передает ее той системе, которая производит новые носители информации. Старые клетки, структура которых стала неполноценным хранителем информации, устраняются из организма, и сохранение информации обеспечивается новыми клетками, которые структурно адаптированы к новой информации.

Процесс адаптации клетки является процессом приобретения структуры под действием физиологического раздражителя, источника информации. Как было показано выше, этот процесс, изученный на эритроцитах, описывается логарифмическим законом

$$y = \ln x$$

Заменяя математический символ y через термодинамическое понятие негэнтропию (отрицательную энтропию) $S_{\text{нег}}$, характеризующую структуру живой системы, и заменяя символ x через сопряженную информацию J , получим физический закон, отражающий зависимость структуры живой системы от полученной информации: ¹

$$S_{\text{нег}} = K \ln J, \quad (1)$$

где K — коэффициент адаптации.

Уравнение (1) может быть сформулировано как закон биологической адаптации. Этот закон является формально идентичным, но противоположным по своему физи-

¹ Сопряженная с энергией обмена веществ информация клетки не идентична мере информации H , которая была дана Шенноном (Shannon, Weaver, 1949).

ческому содержанию закону Больцмана (Тринчер, 1961, 1962). Оба закона определяют структуру термодинамической системы. Структура живой системы пропорциональна логарифму информации, а структура неживой системы пропорциональна логарифму термодинамической вероятности W :

$$S = k \ln W,$$

где S — энтропия и k — постоянная Больцмана.

ВЫВОДЫ

1. В течение первых 20 дней после рождения происходит адаптационное изменение эритроцитов крысы.

2. Процесс адаптации эритроцита представляет собой внутриклеточное (структурное) изменение макромолекулярного состава цитоплазмы. Фетальный гемоглобин заменяется гемоглобином взрослого животного внутри эритроцита, циркулирующего в кровеносном русле.

3. Повышение устойчивости эритроцитов к воздействию щелочи в течение адаптационного периода является результатом приспособления эритроцитов к новым физиологическим условиям постнатальной жизни (связыванию кислорода гемоглобином в условиях контакта, со слабо щелочной респираторной легочной тканью).

4. Процесс адаптации эритроцитов соответствует формуле

$$S_{\text{нег.}} = K \ln J,$$

или словами: негэнтропия (биологическая структура) пропорциональна логарифму сопряженной с энергией обмена веществ информации. Клетка получает во время адаптирования информацию и изменяет свою структуру в соответствии с полученной информацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Аршавский И. А. Физиология кровообращения во внутриутробном периоде. Медгиз, 1960.
 Коржув П. А., Усп. совр. биол., 17, в. 3, 319, 1959.
 Кузнецов Н. И., Физиол. журн. СССР, 45, № 1, 106, 1949.
 Лихницкая Н. И. Изменение кислородсвязывающих свойств крови в эмбриональном периоде. Изд. АМН СССР, 1950.
 Тринчер К. С., Бюлл. exper. биол. и мед., № 1, 68, 1955; Биофизика, 4, в. 1, 78, 1959; Теплообразовательная функция и щелочность реакции легочной ткани. Изд. АН СССР, 1960; Биофизика, 6, 750, 1961; 7, в. 6, 749, 1962.
 Barcroft J. The respiratory function of the blood. Cambridge, 1928; Researches on Prenatal Life. Oxford, 1946.
 Bernstein R. E., Journ. clin. Invest., 38, 1572, 1959.
 Brinkman K., J. Lonxis, Journ. Physiol., 88, 162, 1937.
 Edwards M. J., R. D. Koler, D. A. Rigas, D. M. Pitcaim, Journ. clin. Invest., 40, № 4, 636, 1961.
 Haughton T. M., G. A. Kerkut, K. A. Munday, Exper. Biol., 35, 360, 1958.
 Marks P. A., A. B. Johnson, Journ. clin. Invest., 37, 1542, 1958.
 Prankerd T. A., Journ. Physiol., 143, 325, 1958.
 Shannon C. E., W. Weaver. The Mathematical Theory of Communication. University of Illinois Press, Urbana, 1949.
 Simon E. R., J. J. Topper, Nature, 180, 1211, 1957.
 Straub F. B. Biochemie. Budapest, 1960.
 Thomas E. D., H. L. Lochte J., W. S. Greenburgh, M. Wales, Nature, 185, № 4710, 396, 1960.

Поступило 16 VI 1962

ONTOGENESIS OF ADAPTIVE CHANGES IN HAEMOGLOBINS

By K. S. Trintcher and E. I. Ginsburg

From the Institute of Biological Physics USSR Acad. of Sci., Moscow

О КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ОРГАНИЗМА
И ОСМОТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ЭРИТРОЦИТОВ

З. И. Барбашова

Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Изучение природы резистентности и механизмов ее изменения находится в самом зачаточном состоянии. Мы придерживаемся точки зрения, что в основе резистентности организма лежит не только слаженность в работе функциональных систем, регулирующих гомеостазис (центральная нервная и эндокринная системы, системы дыхания, крови, кровообращения, выделения и др.), но существенно важное значение имеет и устойчивость отдельных тканевых или клеточных структур. К такому выводу приводит сопоставление устойчивости организма в целом и тканей как у различных животных (Барбашова, Васильева, 1962; Григорьева, 1962), так и у одних и тех же животных, общая резистентность организма которых под влиянием каких-либо воздействий изменена (Барбашова, Гинецинский, 1956).

Как известно, адаптация к гипоксии является одним из способов повышения общей или неспецифической резистентности целостного организма (Барбашова, 1960). Следовательно, изучение механизмов адаптации к гипоксии есть одновременно и изучение механизмов изменения общей резистентности организма. Мы считаем, что при изменении неспецифической резистентности организма наиболее существенное значение имеют перестройки клеточного химизма, тесно связанные, разумеется, с регулирующими влияниями со стороны эндокринной и нервной систем.

Исходными позициями в изучении механизмов резистентности на тканевом уровне для нас послужили работы, начатые под руководством Александра Григорьевича Гинецинского и вначале выполненные с его непосредственным участием. В экспедиции на Гиссарский хребет Памира в 1939 г., мы обнаружили, что горные гиссарские овцы адаптируются к высоте, не используя обычный механизм приспособления работы функциональных систем организма к тканевым процессам. Оставалось предположить, что механизм их адаптации заключается, напротив, в приспособлении тканевых процессов к меняющимся условиям среды (Барбашова, Гинецинский, 1942). Направив исследования на изучение процессов, протекающих на тканевом уровне, мы сразу же убедились, что в тканях адаптированных животных действительно происходит ряд изменений, повышающих их устойчивость к недостатку кислорода. Оказалось, что адаптированные к гипоксии мыши более устойчивы к отравлению цианидами (Барбашова, Гинецинский, 1945). Более высокая активность была обнаружена у дыхательного фермента цитохромоксидазы в мышцах адаптированных кошек (Барбашова, Гинецинский, 1945) и в разных тканях у мышей и крыс (Барбашова, 1952). К этому времени стал накапливаться материал, собранный и другими авторами, свидетельствующий о повышении в процессе адаптации к гипоксии активности других тканевых ферментов. Все это помогало понять, почему ткани адаптированных животных способны к большей утилизации кислорода из гипоксической среды по сравнению с неадаптированными (Барбашова, 1952). Оказалось, также, что одной из причин более высокой устойчивости тканей к гипоксии является усиление гликолитических процессов (Барбашова, 1952, 1958).

Наконец, в конце сороковых годов А. Г. Гинецинский и я нашли, что мышечная ткань адаптированных к гипоксии мышей и крыс приобретает более высокую устойчивость не только к нарушению окислительного метаболизма, но и к другим альтерирующим агентам, например к денатуратору клеточных белков — спирту, а также к высоким концентрациям кофеина (Барбашова, 1952; Барбашова, Гинецинский, 1956). Эти исследования привели к необходимости признать, что повышение устойчивости мышечной ткани адаптированных к гипоксии животных носит неспецифический характер и что причиной этого является уже не только стимуляция активности окислительных и гликолитических ферментов, но и изменение физико-химической «прочности» протоплазматических белков мышц.

Действительно, в недавних наших исследованиях с Г. А. Скульской мы получили данные, свидетельствующие о повышении активности мышечных сократительных белков при взаимодействии их с аденозинтрифосфорной кислотой. Показано также, что в мышечной ткани адаптированных к гипоксии животных происходят какие-то сдвиги на макромолекулярном уровне, о чем свидетельствует изменение электрических параметров этой ткани, а именно электропроводности и диэлектрической проницаемости (Барбашова, Москаленко, 1961).

За последние годы стало известно, что у адаптированных к гипоксии животных повышенной неспецифической устойчивостью тканей отличаются не только мышцы, но и ткань ретикуло-эндотелиальной системы (Valle-Jimenez, 1954), а по данным Л. В. Серовой (1963), также серое вещество головного мозга.

Задачей настоящей работы являлось изучение устойчивости еще одной ткани, а именно оболочки эритроцитов. Это представляло интерес не только потому, что расширило бы наши представления о механизме тканевой адаптации к гипоксии, а следовательно, и о механизме изменения общей резистентности организма, но и еще с одной точки зрения. Как известно, гипоксия вызывает усиленный распад эритроцитов в периферической крови (Ужанский, 1945, 1947), компенсируемый обычно рефлексным выбросом депонированных эритроцитов и усилением кроветворения. Интересно было выяснить, не меняется ли под влиянием гипоксии устойчивость оболочки эритроцитов, а если меняется, то в какую сторону.

МЕТОДИКА

Объектами исследования служили половозрелые крысы (самцы) весом 200—250 г. Адаптация к гипоксии осуществлялась путем месячной тренировки в барокамере. Первоначальное разрежение воздуха в барокамере составляло 20 мм рт. ст (высота 2500 м). Затем разрежение ежедневно увеличивалось и через 12—13 дней доводилось до 280 мм рт. ст., что соответствовало 7600 м высоты. Ежедневная экспозиция продолжалась по 4 часа. Через сутки после окончания месячной тренировки одновременно с контрольными, т. е. не тренированными, но жившими в прочих равных условиях животными, определялась устойчивость к острой гипоксии для оценки степени тренированности. С этой целью крысы поодиночке помещались под стеклянный колпак вакуумного насоса, в котором быстро создавалось разрежение воздуха соответствующее 13 000 м высоты. Экспозиция равнялась 5 мин. Если до конца этого срока начинался резкий судорожный припадок, то крысы немедленно «спускались» путем быстрого впуска воздуха под колпак насоса. Наиболее устойчивыми считались те крысы, которые относительно легко переживали 5-минутный срок пребывания на «высоте» 13 000 м без судорог, без резкого нарушения мышечного тонуса, с учащенным, но ритмичным дыханием, без появления патологических отклонений (без появления взрывного дыхания или дыхания типа gasping). Восстановительный период у таких крыс после «спуска» протекал легко. Крысы никогда не лежали на боку и вскоре начинали передвигаться. Напротив, мало устойчивыми считались те животные, которые либо не были способны пережить 5-минутную экспозицию на 13 000 м и впадали в резкий судорожный припадок, либо переживали, но в крайне тяжелом состоянии (отмечались резкое нарушение мышечного тонуса, частые судорожные подергивания, аритмичное, временами исчезающее дыхание, появление патологических форм дыхания). После «спуска» такие крысы долго оставались в боковом положении, указывающем на крайне тяжелое состояние. Не раньше чем через сутки после такого испытания (в подавляющем большинстве случаев значительно позже) адаптированные крысы (непре-

менно в паре с контрольными) брались для определения резистентности эритроцитов и содержания в крови гемоглобина. Резистентность эритроцитов определялась обычным способом — по оценке степени гемолиза крови в растворах с убывающей концентрацией хлористого натрия. Кровь бралась из хвоста в количестве 0.02 мл и разбавлялась в 8 мл солевого раствора различной концентрации. После часового стояния пробы разбавленной крови центрифугировались, а надосадочные жидкости колориметрировались на фотоэлектрическом микроколориметре типа ФЭК-Н-57. Полученные величины экстинкций рассчитывались в процентах от экстинкции для пробы крови разбавленной в воде, т. е. гемолизированной на 100%. Величины процента гемолиза наносились на график соответственно для каждой концентрации солевого раствора. Таким образом получались кривые гемолиза крови. Всего было обследовано 17 адаптированных к гипоксии и 17 контрольных крыс.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Определение содержания гемоглобина в периферической крови показало, что в результате месячной тренировки в барокамере отмечается, как обычно, заметная стимуляция кровотока. Если в крови контрольных крыс содержалось 16.4 ± 0.26 мг% гемоглобина (при разбросе величин от 15.0 до 17.6 мг%), то в крови адаптированных животных содержание гемоглобина выросло до 21.5 ± 0.53 мг% (при разбросе от 17.6 до 25.5 мг%). Всего прирост гемоглобина составил в среднем 131% от контроля. В контрольной группе животных были 2 крысы, отличавшиеся необычно низким содержанием гемоглобина в крови. У обоих животных оно равнялось 13.3 мг%. Эти величины не учитывались при подсчете средних данных, приведенных выше, и об этих анемичных крысах будет сказано в дальнейшем особо.

Быстрый «подъем» на 13 000 м показал, что тренированные в барокамере крысы хорошо адаптировались и приобрели высокую устойчивость к гипоксии. Устойчивость контрольных животных, напротив, была низкой. Однако были и исключения из общего правила. В группе тренированных к гипоксии одна крыса была явно плохо адаптирована. Хотя содержание гемоглобина в крови выросло значительно (21.8 мг%), но общая устойчивость к острой гипоксии (при экспозиции на 13 000 м) была много ниже, чем у остальных тренированных в барокамере животных. Во время 5-минутной экспозиции на 13 000 м у этой крысы отмечались изредка слабые судорожные подергивания, общее состояние было более тяжелым, чем у других крыс этой группы. Заметно менее тренированным был дыхательный центр; обычно у хорошо адаптированных к гипоксии крыс при «подъеме на высоту» 13 000 м уже к 1-й мин. пребывания устанавливался равномерный, частый ритм дыхания (100—130 раз в 1 мин.); описываемая же крыса дышала с частотой около 70 раз в 1 мин., что характерно было для контрольных животных. В контрольной группе были 2 крысы, которые тоже выделялись среди основной массы по своей устойчивости к острой гипоксии. Это были те крысы, о которых мы писали, как об анемичных. Устойчивость к острой гипоксии у них была самой высокой из всех животных контрольной группы. Они не только пережили 5-минутную экспозицию, но общее состояние их было много легче, чем у остальных, хотя более тяжелое, чем у адаптированных к гипоксии крыс. В частности, частота дыхания у них была наименьшей для контрольных животных и доходила в отдельные моменты до 70—100 раз в 1 мин. Только эти 2 крысы из всех контрольных после «спуска» не лежали на боку, хотя состояние их было довольно тяжелым. Об этих крысах речь будет еще впереди.

Обследование общей реактивности и устойчивости тренированных к гипоксии крыс (кроме одной вышеуказанной) дало картину, полностью совпадающую с той, которую мы обычно наблюдали во всех прежних работах, в частности в тех, в которых было обнаружено, что повышение общей устойчивости носит неспецифический характер. Следовательно, эти крысы оказались вполне пригодными для поисков корреляции между

резистентностью организма и осмотической резистентностью эритроцитов.

В таблице и на рис. 1 приводятся полученные результаты, характеризующие резистентность красных клеток крови. Можно видеть, что зоны индивидуального разброса кривых гемолиза слегка перекрываются, но

Процент гемолиза крови при различных концентрациях хлористого натрия

Концентрация NaCl (в ‰)	Контрольные крысы		Адаптированные к гипоксии крысы		Достоверность разницы, по Стьюденту
	зона разброса	$M \pm m$	зона разброса	$M \pm m$	
0.64	2—15	7 ± 0.92	0—6	2 ± 0.51	0.999
0.62	7—32	17 ± 2.12	0—15	8 ± 1.11	0.999
0.58	32—78	48 ± 3.73	5—40	24 ± 2.59	0.999
0.54	63—99	79 ± 3.03	25—69	49 ± 3.15	0.999
0.50	86—100	94 ± 1.50	53—89	75 ± 2.68	0.999
0.46	94—100	99 ± 0.20	78—98	90 ± 1.35	0.999
0.42	99—100	100 ± 0.10	90—100	97 ± 0.69	0.999
0.38	—	—	97—100	100 ± 0.20	—

количество опытов, в которых были получены сходные кривые гемолиза крови контрольных и адаптированных крыс, было очень невелико.

Следует указать, что такие опыты были только в группе крыс, обследованных весной, когда отмечалась некоторая ослабленность крыс на почве небольшого авитаминоза. В группе крыс, обследованных осенью, зоны индивидуального разброса кривых гемолиза для адаптированных и контрольных животных даже не соприкасались.

Средние статистически достоверные кривые, характеризующие степень гемолиза крови при убывающей концентрации NaCl у адаптированных и контрольных крыс, как это видно на рис. 1, сильно отличаются друг от друга. Разница между ними для всех концентраций NaCl полностью статистически оправдывается ($\alpha=0.999$). Из кривых на рис. 1 видно, что, например, при концентрации NaCl в 0.58% эритроциты адаптированных крыс гемолизуются всего лишь на 25%, тогда как эритроциты контрольных крыс в это время гемолизированы уже наполовину. При 50%-м гемолизе эритроцитов адаптированных крыс (0.54% NaCl) гемолиз контрольной крови соответственно равен уже 85%. И, наконец, гемолиз крови контрольных животных заканчивается полностью в среднем при концентрации NaCl в 0.46%, тогда как для полного гемолиза крови адаптированных крыс концентрацию NaCl следует понизить до 0.38%. Все это свидетельствует о более высокой осмотической резистентности эритроцитов у адаптированных к гипоксии крыс, т. е. животных, обладающих более высокой резистентностью организма.

Наличие корреляции между резистентностью организма и осмотической резистентностью эритроцитов подкрепляется еще следующими наблюдениями. Если совместить на одной системе координат зоны разброса

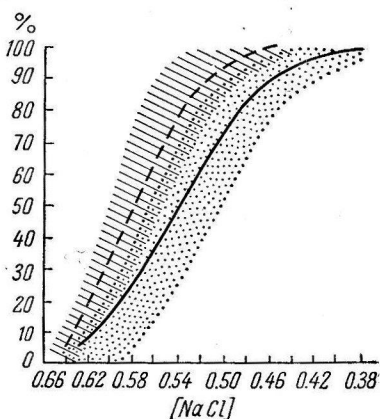


Рис. 1. Процентное изменение степени гемолиза крови при различных концентрациях хлористого натрия в растворе.

По оси абсцисс — концентрации хлористого натрия (в ‰); по оси ординат — процент гемолиза крови. Штрихи — изображение зоны индивидуальных отклонений кривых гемолиза; штриховая линия — средние данные, полученные в опытах с контрольными крысами; толчки и сплошная линия — соответствующие данные для крови адаптированных к гипоксии крыс.

кривых гемолиза крови контрольных и адаптированных крыс и сюда же нанести кривые гемолиза крови двух анемичных контрольных крыс, о которых говорилось выше, то последние занимают крайне правое положение (штриховые линии на рис. 2). Следовательно, эритроциты анемичных крыс обладают очень высокой резистентностью, в одном случае даже более высокой, чем у адаптированных к гипоксии животных. Как уже указывалось выше, эти крысы обладали более высокой устойчивостью к гипоксии по сравнению с другими контрольными животными. Послед-

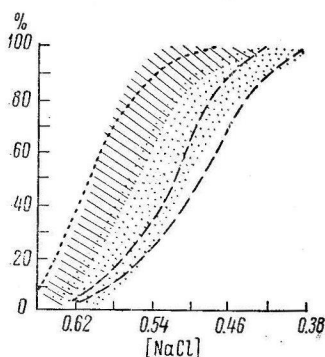


Рис. 2. Процентное изменение степени гемолиза крови при различных концентрациях хлористого натрия в растворе.

Обозначения осей координат и зон косыми штрихами и точками — те же, что на рис. 1. Штриховые кривые — изменение гемолиза крови у анемичных контрольных крыс; пунктирная кривая — то же у плохо адаптировавшейся к гипоксии крысы.

нее обстоятельство не является новостью, так как еще в 30-х годах П. И. Егоровым было показано, что анемичные люди лучше переносят разрежение атмосферного воздуха, чем здоровые (Егоров, Александров, 1934). В нашем случае мы фиксируем внимание лишь на наличии корреляции между высокой устойчивостью к гипоксии целостного организма и высокой осмотической резистентностью эритроцитов. И, наконец, та тренированная в барокамере крыса, которая оказалась менее других адаптированной, имела и более низкую резистентность эритроцитов (пунктирная кривая на рис. 2), даже более низкую, чем у большинства контрольных животных. К сожалению, мы не произвели патолого-анатомического вскрытия этой крысы и не можем сказать не была ли она просто больна. Пока мы ограничиваемся лишь констатацией параллелизма между плохой адаптацией к гипоксии и снижением резистентности эритроцитов. Разумеется, материал, полученный в опытах с последними 3 крысами, слишком мал, чтобы явиться основанием для каких-либо категорических выводов. Но мы обращаем на него внимание постольку, поскольку он принци-

пиально подтверждает основные статистически достоверные факты, описанные в настоящей работе.

В заключение остается сказать, что обнаруженная прямая зависимость между резистентностью целостного организма и осмотической резистентностью эритроцитов говорит в пользу того, что повышение резистентности организма путем адаптации к гипоксии сопровождается повышением резистентности тканей не только мышечной, мозговой и ретикуло-эндотелиальной, но и оболочки эритроцитов. Весьма возможно, что повышение устойчивости эритроцитарной оболочки в процессе адаптации к гипоксии является фактором, умеряющим распад эритроцитов, имеющий место при действии гипоксии. Интересно, что аналогичная ситуация уже имеется у животных в раннем онтогенезе. Как известно, кровь новорожденных незрелорождающихся животных и человека характеризуется наличием высоко резистентных эритроцитов, и в то же самое время в крови отмечается усиленный распад эритроцитов.

Описанные в настоящей работе факты нуждаются во всестороннем изучении, так как возможность направленного изменения резистентности эритроцитов может быть использована в клинике заболеваний крови, заболеваний, сопровождающихся усиленным распадом эритроцитов.

ВЫВОДЫ

1. Осмотическая резистентность эритроцитов белых крыс, адаптированных к гипоксии, выше, чем у неадаптированных контрольных животных.

2. Поскольку адаптированные к гипоксии животные обладают повышенной резистентностью организма, то следует признать наличие прямой зависимости между резистентностью целостного организма и осмотической резистентностью эритроцитов крови.

ЛИТЕРАТУРА

- Барбашова З. И. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Изд. АН УССР, Киев, 1952; Сб., посвящ. 75-летию акад. Л. А. Орбели, Изд. АН СССР, М.—Л., 1958; Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. Изд. АН СССР, М.—Л., 1960.
- Барбашова З. И., В. В. Васильева, Физиол. журн. СССР, 48, № 3, 337, 1962.
- Барбашова З. И., А. Г. Гинецинский, Изв. АН СССР, серия биол., № 5, 295, 1942; Тр. Физиол. инст. им. Павлова АН СССР, 1, 103, 1945; Матер. по эволюц. физиол., 1, 36, Изд. АН СССР, М.—Л., 1956.
- Барбашова З. И., Ю. Е. Москаленко, Биофизика, 6, в. 3, 328, 1961.
- Григорьева Г. И., Физиол. журн. СССР, 48, № 7, 879, 1962.
- Егоров П. И., А. Ф. Александров. Вопросы медицинского обеспечения воздушного флота. Изд. ВМА РККА, Л., 1934.
- Серова Л. В., Физиол. журн. СССР, 49, № 5, 1963.
- Ужанский Я. Г., Бюлл. экспер. биол. и мед., 19, в. 6, 51, 1945; Арх. патол., в. 3, 49, 1947.
- Valle-Jimenez A., Jahrb. Wiss. Ges. Flügtech. (Luft-fahrt), 205, 1954.

Поступило 13 XII 1962

CORRELATION BETWEEN BODILY RESISTANCE AND OSMOTIC RESISTANCE OF ERYTHROCYTES

By Z. I. Barbashova

From the I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology, Leningrad

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ДИБАЗОЛА НА РОСТ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БЕЛЫХ МЫШЕЙ И ИХ ПОТОМСТВА

В. Я. Русин

Кафедра физиологии человека и животных Педагогического института, Ярославль

Рядом исследователей было показано, что с помощью дибазола удается повысить устойчивость животных к различным вредным воздействиям (литературу см.: Лазарев, Розин, 1960). Можно думать, что дибазол пригоден для повышения резистентности не только лабораторных, но и других, в частности, сельскохозяйственных животных, к неблагоприятным факторам внешней среды. Это делает проблему влияния дибазола на организм не только теоретически, но и практически актуальной.

Целью настоящей работы было дальнейшее исследование устойчивости лабораторных животных, получавших дибазол, к таким факторам внешней среды, как низкая температура, кратковременное полное и частичное голодание, гипоксия, экзогенные яды. Особое внимание было обращено на устойчивость беременных животных и потомства, родившегося от животных, длительно получавших дибазол. Так как вещества, повышающие неспецифическую сопротивляемость организма, например, корень женьшеня, способствуют увеличению веса тела животных (Брежман, 1957), что было отмечено и нами при изучении действия дибазола, в настоящем исследовании мы уделили внимание и наблюдениям за динамикой веса тела.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение за изменениями веса тела проводилось у животных с разным исходным весом. Дибазол вводили с питьевой водой в дозе 1—2 мг/кг в сутки в течение 3—26 недель — циклами по 1 неделе с последующим недельным перерывом. Обнаружено, что в большинстве серий опытов животные, получавшие дибазол, прибавляли в весе быстрее, чем контрольные. Под влиянием дибазола вес возрастал быстрее, особенно тогда, когда в опыт брались растущие животные (мыши с весом тела 12—15 г). Для примера в табл. 1 приведены результаты 2 серий опытов. В серии 1 (А), где исходный вес мышей составлял 12—13 г, с первых недель опыта наметилась и в дальнейшем сохранилась существенная разница в весе между подопытными и контрольными животными (в разные дни от 11 до 29%). В середине таблицы — серия 1 (Б) — приведены результаты взвешивания животных той же серии, но только тех, которые дожили до 26-й недели опытов. Исходный вес их оказался примерно таким же. В первую половину периода наблюдения, когда еще имел место интенсивный рост у обеих групп животных, разница в весе между опытом и контролем была значительной (до 24%), но уже на 20-й неделе, когда животные достигали веса 25—27 г, вес подопытных и контрольных групп сравнялся и в дальнейшем колебался в обеих группах в одинаковых пределах. Из результатов 2-й серии, где мыши получали дибазол по той же схеме и тоже длительно, хорошо видно, что у животных с большим исходным весом дибазол не увеличивает по сравнению с контролем прибавление веса. Примерно то же самое наблюдалось и в других сериях (всего под наблюдением находи-

лось свыше 250 мышей обоего пола, в том числе в тех сериях, где опыты ставились на животных, пораженных перевиваемой опухолью Эрлиха). Более быстрое увеличение веса тела наблюдалось также у белых крыс с исходным весом 190—230 г при ежедневном подкожном введении дибазола в дозе 1 мг/кг.

Ранее нами было установлено, что повторное ежедневное введение малых доз дибазола (по 1 мг/кг под кожу в течение 3—4 недель) вызывало повышение устойчивости животных к весьма большому спектру неблагоприятных воздействий: к наркотическому действию этилового спирта, к токсическому действию хлороформа, к перегрузке при ускорении, к непродолжительной или нерезкой гипоксии, утомительной мышечной работе и др. (Русин, 1960а, 1960б, 1961, 1962а, 1962б). В настоящей работе сообщаются новые материалы, расширяющие представление о характере действия дибазола.

Животные (только самцы), получавшие в течение 5 месяцев дибазол по вышеприведенной схеме, были полностью лишены пищи в течение 2 суток. После этого им в течение недели давалось ограниченное количество корма (в среднем 5 г белого хлеба на мышь в сутки). Критериями выносливости служили смертность и изменение веса тела. В контрольной группе погибло 7 мышей из 12. Из них 1 погибла в конце первых суток после лишения пищи, 2 — в конце вторых суток, 3 — на вторые сутки после возобновления кормления и 1 — на четвертые сутки. В «дибазоловой» группе погибло всего 3 мыши из 10, взятых в опыт, причем все они погибли одновременно и только на вторые сутки после возобновления кормления. Статистическая обработка показала наличие вероятности различия между обеими группами ($P=0.05-0.1$). Вес тела к концу первых суток после изъятия пищи упал в контроле на 15%, в «дибазоловой» группе — на 12%; к концу вторых суток соответственно на 22 и 16% (см. рисунок). После возобновления кормления вес в обеих группах восстанавливался примерно одинаково, но и на третьи сутки в конт-

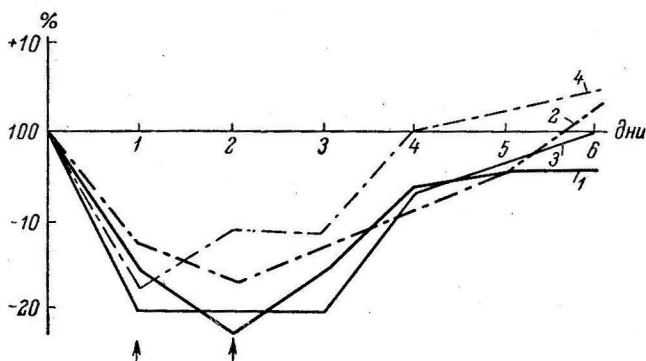
Таблица 1

Изменение веса тела белых мышей, получавших с питьевой водой дибазол в дозе 1—2 мг/кг, по сравнению с контролем
Средние данные (в % к исходной величине, принятой за 100%)

Серия 1 (А)			Серия 1 (Б)		Время опыта	Серия 2	
Время опыта	35 мышей (контроль)	31 мышь (введение дибазола)	41 мышь (контроль)	8 мышей (введение дибазола)		20 мышей (контроль)	21 мышь (введение дибазола)
До опыта	100 (13±0.3 г)	100 (12±0.4 г)	100 (15±0.5 г)	100 (13±0.4 г)	До опыта	100 (22±1.0 г)	100 (22±1.0 г)
15-й день	115	134	153	177	2-я неделя	105	104
29-й »	139	150	187	185	5-я »	114	114
41-й »	154	166	180	192	9-я »	123	123
57-й »	154	183	—	—	13-я »	123	123

роле он еще не достиг исходного уровня, а в «дибазоловой» — даже превысил его.

Для оценки устойчивости к низкой температуре у 28 контрольных и подопытных мышей на 5-м месяце от начала введения дибазола измерялась ректальная температура и определялась способность нервной системы к суммации подпороговых импульсов до и после дозированного охлаждения в воде при температуре 16° . Результаты опытов (табл. 2) показали, что двухминутное охлаждение вызывало несколько меньшее падение ректальной температуры в «дибазоловой» группе взрослых самцов и самок, однако разность между опытом и контролем статистически недостоверна ($P > 0.1$). Более заметными оказались различия при менее



Изменение веса тела белых мышей после одно- и двухсуточного голодания (средние данные в % к исходной величине, принятой за 100%).

1 — контрольные взрослые мыши; 2 — получавшие дибазол взрослые мыши; 3 — потомство контрольных мышей; 4 — потомство мышей, получавших дибазол. Правая стрелка — возобновление кормления взрослых мышей; левая стрелка — возобновление кормления потомства.

продолжительном воздействии холода в течение 1 мин. В этом случае разность между средними достоверна ($P=0.01-0.02$). Меньшее изменение способности к суммации подпороговых импульсов и при более продолжительном, и при менее продолжительном охлаждении (табл. 2) также явилось ярким свидетельством повышения устойчивости нервной системы к холоду. Двухминутное охлаждение вызвало в контроле увеличение числа импульсов, необходимого для получения рефлекторной реакции с 3.7 ± 0.6 до 11.9 ± 1.8 (на 220%), в то время как в «дибазоловой» группе холод вообще не изменил способности к суммации. Аналогичное соотношение наблюдалось и при более кратковременном воздействии холода, только в этом случае увеличение в контроле было несколько меньшим — на 120%.

Повышение устойчивости к низкой температуре у животных, получавших дибазол, отмечалось и в других сериях, причем в значительно более ранние сроки после начала введения препарата. Так, например, судя по изменению способности нервной системы к суммации подпороговых импульсов, повышение резистентности к холоду в одной из серий отмечалось на 24-й день опытов.

Влияние дибазола на устойчивость к инфекции наблюдалось в одной из серий при возникновении спонтанного инфекционного энтероколита. От него в контроле погибли 3 мыши из 20, а в «дибазоловой» группе из 20 не погибло ни одной ($P=0.05$). В другой серии через 2 недели после начала опытов из 30 контрольных заболело энтероколитом 10; из 32 «дибазоловых» заболело 7.

Таблица 2

Влияние 1- и 2-минутного охлаждения на температуру тела и способность нервной системы к суммации подпороговых импульсов у взрослых мышей и беременных самок, длительно ежедневно получавших дибазол в дозе 1—2 мг/кг

Охлаждение 2 мин.					Охлаждение 1 мин.				
разность температур тела до и после охлаждения		изменение числа подпороговых импульсов			разность температур тела до и после охлаждения		изменение числа подпороговых импульсов		
контроль	введение дибазола	контроль		введение дибазола	контроль	введение дибазола	контроль		введение дибазола
		до ох- лаждения	после				до ох- лаждения	после	

Взрослые самцы и небеременные самки

4.0±0.6	3.3±0.5	3.7±0.6	11.9±1.8	7.1±1.0	7.1±1.2	2.9±0.3	1.2±0.2	2.9±0.6	6.5±1.1	8.6±1.7	9.1±2.0
---------	---------	---------	----------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

Беременные самки

2.7±0.5	2.2±0.3	3.3±1.5	7.9±0.5	5.8±0.8	7.2±1.0	2.1±0.5	0.8±0.3	3.4±0.7	9.4±2.2	6.2±0.9	8.2±1.4
---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

Таблица 3

Влияние охлаждения, этилового эфира, гипоксии и перегрузки при большом ускорении на потомство, родившееся от мышей, длительно получавших дибазол в дозе 1—2 мг/кг

Охлаждение 1 минута				Устойчивость к этиловому эфиру				Устойчивость к гипоксии		Устойчивость к перегрузке при большом ускорении	
разность температур тела до и после охлаждения (в °C)		изменение числа подпороговых импульсов, приводящего к вытеснению суммации		время до бокового положения (в сек.)		время бокового положения (в мин.)		время до появления судорог (в мин.)		время восстановления прямолинейного движения (в мин.)	
контроль	потомство мышей, получавших дибазол	контроль	потомство мышей, получавших дибазол	до охлаждения	после	контроль	потомство мышей, получавших дибазол	контроль	потомство мышей, получавших дибазол	контроль	потомство мышей, получавших дибазол

22

Специальный интерес представляло исследование резистентности беременных животных и потомства, родившегося от животных, длительно получавших дибазол.

Из данных табл. 2 видно, что дибазол повышает устойчивость к холоду и у беременных животных: при двухминутном охлаждении число импульсов, вызывающее явление суммации, у контрольных животных возросло на 140%, у получавших дибазол — на 24%, а при одномоментном охлаждении — соответственно на 180 и на 32%.

Беременные животные, получавшие дибазол с питьевой водой, оказались значительно более резистентными к наркотическому действию паров эфира. Критерием в этих опытах служила продолжительность бокового положения (время наркоза) после двухминутного пребывания в атмосфере, насыщенной парами эфира (при 19–20°). В ходе опытов с эфиром из 8 контрольных беременных самок 4 погибли, 2 с трудом удалось спасти. Из 7, получивших дибазол, не погибла ни одна ($P=0.01-0.02$). Время бокового положения для оставшихся в живых контрольных самок плюс еще 3, взятых из параллельной контрольной группы, составляло 3.2 ± 0.17 мин.; животные, получавшие дибазол, находились в боковом положении только 2.3 ± 0.27 мин. ($P=0.01-0.02$). Таким образом, дибазол повышает устойчивость при беременности не только к эндогенным, но и к экзогенным ядам (ср.: Деранкова, 1961).

Взвешивание мышат, родившихся от контрольных и получавших дибазол животных, в течение 3–4-го месяца от начала опытов показало значительную разницу между ними. Потомство контрольных мышей весило в среднем 12 ± 0.8 г, потомство получавших дибазол — 16 ± 0.7 г ($P < 0.01$). Такое соотношение навело нас на мысль, что может быть потомство последних окажется и более резистентным к различным вредным воздействиям. Результаты исследования резистентности приведены в табл. 3.

Судя по изменению температуры при охлаждении ($P < 0.01$) и числа подпороговых импульсов (в опыте оно увеличилось на 13%, в контроле — на 160%), подопытные животные оказались устойчивее к холоду. О повышении устойчивости к эфиру свидетельствуют данные о времени до наступления бокового положения и времени самого бокового положения. Из данных той же табл. 3 видно, что время до наступления бокового положения у подопытных было больше, а время пребывания в боковом положении — меньше (P в обоих случаях < 0.01).

Потомство подопытных животных оказалось значительно выносливее к действию перегрузки при большом ускорении. У них значительно раньше ($P < 0.01$) восстанавливалась способность к прямолинейному движению после вращения в центрифуге; перегрузка при этом была примерно в 40 раз больше обычной (Русин, 1960а).

Как и в ряде других серий, не наблюдалось повышения устойчивости к резкой гипоксии (критерий устойчивости — время до появления асфитических судорог при помещении животных в герметически закрывающийся сосуд).

Через некоторое время мышата были подвергнуты однодневному голоданию. Результаты наблюдения за динамикой веса тела оказались примерно такими же, как и в опытах на взрослых животных (см. рисунок).

Представляло интерес проследить, как долго сохраняется состояние повышенной устойчивости у потомства мышей, получавших дибазол. Примерно через месяц у них вновь была определена устойчивость к перегрузке при ускорении и к наркотическому действию эфира. Оказалось, что устойчивость к ускорению исчезла, отсутствовала также разница во времени до наступления эфирного наркоза, но время бокового положения было по-прежнему меньше в подопытной группе (1.5 ± 0.28 мин. против 3.0 ± 0.45 мин.; $P=0.01$). Еще через месяц отсутствовала разница и во времени бокового положения (1.8 ± 0.23 мин. в контроле и 1.4 ± 0.12 мин. у подопытных). Уменьшение продолжительности бокового положения

под влиянием эфира у контрольных животных, вероятно, связано с возрастными изменениями. Таким образом, устойчивость потомства животных, получивших дибазол, со временем исчезает, при этом, по-видимому, постепенно — сначала к одним агентам, затем к другим.

Резистентность потомства животных, получивших дибазол, исследовалась еще на одном поколении от тех же мышей. В этой серии средний вес потомства контрольных и подопытных мышей был одинаков — 13 ± 2 и 13 ± 4 . Исследование резистентности производилось несколько раньше, чем в предыдущей серии. Потомство мышей, получавших дибазол, в данной серии также оказалось устойчивее контрольных к перегрузке при большом ускорении (141 ± 22 сек. против 225 ± 31 сек. в контроле; $P=0.02-0.05$). Изменение способности к суммации подпороговых импульсов до и после эфирного наркоза указывало на наличие у подопытных мышат резистентности нервной системы к наркотику (увеличение в контроле составляло 650%, у подопытных — 300%). Продолжительность бокового положения, однако, при эфирном наркозе у подопытных была не меньше, чем в предыдущей серии, а даже несколько больше (3.0 ± 0.19 сек.), чем в контроле (2.4 ± 0.2 сек.). Сопоставление результатов этой серии опытов с предыдущей дает основание думать, что резистентность к перегрузке при ускорении возникает и исчезает у потомства мышей, получавших дибазол, раньше, чем резистентность к наркотическому действию эфира.

Проведенное исследование позволяет сделать некоторые предварительные выводы о целесообразности испытания дибазола в условиях животноводческих хозяйств и дополняет новыми материалами сложившееся в настоящее время представление о состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости организма. В этом плане любопытным фактом оказалось обнаружение резистентности потомства, родившегося от мышей, длительно получавших дибазол. Можно думать, что дибазол, попадаящий в организм плода через кровь или в организм новорожденного с молоком матери, оказал качественно такой же эффект, как у взрослых животных. Как оказалось впоследствии, такая резистентность, не подкрепляемая в постнатальном периоде введениями препарата, со временем исчезает.

По данным ряда авторов, у недавно родившихся животных (примерно до 21-го дня) почти не функционирует система гипофиз—кора надпочечников, с участием которой связывают механизм действия дибазола. Полученные в эксперименте данные указывают на то, что «адаптогенное» действие дибазола проявляется и при недостаточной функции системы Селле. Высказанная гипотеза требует, конечно, дальнейших экспериментальных подтверждений.

Целесообразность испытания дибазола в животноводстве вытекает не только из результатов настоящей работы, но также и из полученных нами ранее данных о том, что состояние повышенной устойчивости, возникающее после введения малых доз дибазола, во многом сходно с эффектом действия мышечной тренировки. Благоприятное действие последней на рост сельскохозяйственных животных неоднократно подчеркивалось в специальной литературе (Черный, 1956, 1958, и др.).

Весьма важным является вопрос о возможности повышения устойчивости сельскохозяйственных животных к инфекции. Судя по литературным и отчасти по нашим данным, дибазол повышает устойчивость к некоторым инфекциям у лабораторных животных и людей (Лазарев, Розин, 1960).

ВЫВОДЫ

1. Введение дибазола с питьевой водой ($1-2$ мг/кг) или парентерально в течение 1—2 месяцев ежедневно или циклами (в течение недели с последующим недельным перерывом) увеличивает прирост веса молодых мышей (с исходным весом порядка $12-15$ г). На изменение веса тела у взрослых мышей определенного влияния не обнаружено.

2. Длительное (в течение 6—7 месяцев) введение дибазола с питьевой водой повышает резистентность взрослых мышей, а также беременных самок к низкой температуре, полному голоданию, смертельному и наркотическому действию этилового эфира.

3. Потомство, родившееся от животных, длительное время получавших дибазол, оказалось значительно более резистентным (по сравнению с контролем) к низкой температуре, полному голоданию, наркотическому действию эфира и перегрузке при большом ускорении.

ЛИТЕРАТУРА

- Б р е х м а н И. И. Женьшень. Медгиз, М., 1957.
Д е р а н к о в а Е. Б. Дибазол в профилактике и лечении поздних токсикозов беременности. Медгиз, 1961.
Л а з а р е в Н. В., М. А. Р о з и н. Вопросы цитологии и общей физиологии. Изд. АН СССР, Л., 1960.
Р у с и н В. Я., Физиолог. журн. СССР, 46, № 7, 870, 1960а; Мат. Конфер. по пробл. адаптации, тренировки и др. способ. повышения устойчивости организма. Сталино, 116, 1960б; Мат. II Поволжск. конфер. физиолог., Изд. Казанск. универ., 409, 1961; Патолог. физиолог. и экспер. терап., 6, № 1, 49, 1962а; Физиолог. журн. СССР, 48, № 2, 195, 1962б.
Ч е р н ы й С. И., Тр. Укр. с.-х. акад., в. 8, 1956; в сб.: Вопросы физиологии процессов утомления и восстановления. Изд. АН УССР, 118, 1958.

Поступило 19 X 1962

EFFECT OF PROTRACTED DIBAZOL TREATMENT ON GROWTH AND RESISTANCE OF WHITE MICE AND OF THEIR OFFSPRINGS

By V. Y. Rusin

From the Department of Physiology, Paedagogic Institute, Yaroslavl

ИЗМЕНЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ТКАНЕЙ ПРИ АККЛИМАТИЗАЦИИ ЖИВОТНЫХ К УМЕРЕННОЙ ГИПОКСИИ В ЕСТЕСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Л. В. Серова

Климато-физиологическая лаборатория Центрального института курортологии и физиотерапии, Москва

В последнее время в литературе широко обсуждается вопрос о неспецифических изменениях в организме, сопутствующих ряду внешних воздействий — акклиматизации к гипоксии, физической тренировке, введению некоторых лекарственных веществ и пр. (Selye, 1950; Барбашова, 1952, 1960; Барбашова и Гинецинский, 1956; Трифонова, 1958; Петров, 1958; Зимкин, Коробков, 1960; Лазарев, 1960; Русин, 1960, 1962; Селье, 1960, и др.).

Однако речь идет обычно о неспецифичности конечного результата каких-то воздействий. Например, физическая тренировка повышает устойчивость к гипоксической гипоксии, γ -лучам, перегреву и др. (Зимкин, Коробков, 1960). Акклиматизация к гипоксии увеличивает работоспособность, повышает устойчивость к стрихнину, гипотермии и анемии, γ -лучам, кофеину, цианидам, анаэробнозу (Барбашова, 1960). Гораздо меньше разработан вопрос о реакциях организма, обеспечивающих состояние, называемое состоянием неспецифически повышенной сопротивляемости (Лазарев, 1960). А между тем, вряд ли вызывает сомнение факт, что один и тот же конечный результат может быть достигнут разными промежуточными реакциями. Это проявляется в определенной ограниченности состояния неспецифически повышенной сопротивляемости. Так, физическая тренировка, повышая устойчивость к гипоксической гипоксии и ряду других воздействий, не меняет чувствительности к окиси углерода и даже значительно снижает устойчивость к цианидам (Кудряшов и Николаева, 1959). Акклиматизация к гипоксии повышает устойчивость и к этим двум воздействиям (Барбашова, 1960). Очевидно, «высотный потолок» при физической тренировке повышается за счет иных промежуточных реакций, нежели при акклиматизации к гипоксии, что и обнаруживается введением, например, цианидов.

Можно предположить, что отдельные воздействия, ведущие к состоянию неспецифически повышенной сопротивляемости организма, сопровождаются специфическими для каждого случая комплексами реакций, включающими, кроме частных, специфических, также и отдельные общие — неспецифические компоненты: последние и обеспечивают перекрестную устойчивость организма к ряду агентов. Если некоторое неспецифическое состояние может быть достигнуто разными реакциями, то неспецифическая реакция должна сопутствовать всем аналогичным состояниям и сохранять свое значение по отношению к широкому ряду агентов, иначе она не оправдывает своего названия.

Такой «неспецифической реакцией» некоторые (Барбашова и Гинецинский, 1956; Барбашова, 1960) считают повышение устойчивости тканей животных к вредящим агентам, обнаруженное ими при «акклиматизации» крыс к гипоксии в барокамере на «высоте» 7600 м. Показателем повышенной резистентности тканей служило снижение их сорбционной активности по отношению к витальным красителям (Насонов, Александров, 1940).

Изменения резистентности тканей при некоторых патологических состояниях, при старении животных, а также в филогенезе и онтогенезе совпадают с изменениями общей резистентности организма (Яковлев, 1958; Кириллова, Попова, 1959; Барбашова, Васильева, 1962; Григорьева, 1962).

С практической точки зрения поиски неспецифических изменений в тканях связаны с поиском воздействий, адаптация к которым имеет для организма более широкий смысл, нежели просто значение приспособления к одному фактору. Иначе говоря, речь идет о возможности использования физиологических адаптаций для повышения сопротивляемости организма к повреждениям. Поэтому интересно изучить изменения резистентности тканей не только и не столько при чрезвычайных воздействиях (каким является, например, «высота» 7600 м в работе Барбашовой, Гинецинского), но и при таких, которые естественны для организма или близки к естественным и используются практически. Это и явилось задачей нашего исследования.

МЕТОДИКА

Работа проведена в естественных условиях в ущелье Адыл-Су Эльбрусского района Кабардино-Балкарии. Высота — 2200 м над уровнем моря. Среднее барометрическое давление — 585 мм рт. ст.

Животные — белые крысы-самцы — были разбиты на 3 отдельные группы. Первая группа, контрольная, содержалась в виварии в Москве (в помещении с открытым окном). Вторая — в горах, на высоте 2200 м в удалении от горной реки (около 300 м). Животные третьей группы в течение 2 месяцев содержались вместе со второй, а потом были на месяц перемещены к гидроэлектростанции на реке Адыл-Су. Было выбрано место наибольшего распыления воды — сток от турбины ГЭС. По данным В. И. Грачева (1959), количество легких отрицательных ионов здесь составляет около 19 000 ион/см³, а положительных — 1300 ион/см³.

Надо отметить, что в горы были привезены совсем молодые животные (вес 60—70 г), которые к концу опыта стали взрослыми половозрелыми крысами весом около 200 г.

Определялась устойчивость тканей животных (мышца диафрагмы и кора головного мозга) к вредящим агентам методом витального окрашивания по Д. Н. Насонову. Животные забивались отсечением головы. Выделенные ткани выдерживались 30 мин. в растворе Рингера (мозг, диафрагмальная мышца) или в 3%-м растворе кофеина, приготовленном на растворе Рингера (диафрагмальная мышца). Окраска производилась 0.1%-м раствором нейтрального красного, приготовленным на растворе Рингера без соды в течение 15 мин. После этого ткани, промытые и очищенные от поврежденных при препаровке участков, помещались в пробирки с подкисленным спиртом для экстракции красителя. Спиртовые вытяжки колориметрировались на фотометре ФМ. Полученные величины — оптическая плотность образцов — пересчитывались на 100 мг сухой ткани и выражались в процентах к контролю, принятому за 100%, т. е. к сорбции красителя тканью животного контрольной группы.

Данные обработаны с использованием методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

К концу 80—90-дневной экспозиции на высоте 2200 м сорбционная активность тканей подопытных животных заметно снижается (речь идет о сорбционных свойствах тканей, выдержанных в растворе Рингера). Сорбция основного красителя — нейтрального красного тканью диафрагмы в этот период составляет 54.8% от контроля, а корой головного мозга — 79.5% от контроля (см. таблицу).

Перемещение крыс к источнику повышенной аэроионизации на той же высоте ведет к еще большему изменению сорбционной способности их тканей. Сорбция красителя мышцей диафрагмы падает теперь до 44.3% от контроля (что составляет 80.9% от того же показателя в группе, просто экспонируемой на высоте), а тканью мозга — до 71.9% от контроля (таблица).

Снижение сорбционной активности тканей животных при акклиматизации к гипоксии указывает на определенные субстанциональные изменения белков, обеспечивающие повышение устойчивости тканей к вредящим агентам (в нашем случае — прекращение окислительных процес-

Сорбция красителя тканями подопытных животных (в процентах от сорбции тканями контрольных животных, выдержанными в растворе Рингера)

Статистический показатель	Условия опыта	Количество опытов	Диафрагма		Мозг
			выдерживание в рингеровском растворе	выдерживание в рингеровском растворе + кофеин	
$M_0 \pm m_0$	Контроль виварий в Москве	10	100 ± 4.1	127 ± 8.8	100 ± 6.7
$\frac{M_1 \pm m_1}{P_1}$	Высота 2200 м	15 {	54.8 ± 3.7 $P < 0.001$	57.8 ± 4.3 $P < 0.001$	79.5 ± 4.3 $0.02 > P > 0.01$
$\frac{M_2 \pm m_2}{P_2}$	Высота 2200, место с повышенной ионизацией	15 {	44.3 ± 3.6 $P < 0.001$	43.5 ± 3.5 $P < 0.001$	71.9 ± 3.9 $0.002 > P > 0.001$

Примечание. P — ошибка, допускаемая при принятии вывода о достоверности результата. Данные могут быть признаны достоверными при $P < 0.05$.

сов, охлаждение ткани). Можно думать, что эти изменения определяются повышением «физико-химической прочности» белков протоплазмы и стимуляцией внутриклеточных сил, препятствующих развитию паранекротических денатурационных сдвигов (Барбашова, 1960; Насонов, 1962).

Сравнивая реакцию на кофеин в отдельных опытных группах, можно отметить, что для тканей контрольных животных она выражена достаточно отчетливо: имеет место повышение сорбции красителя по сравнению с тканью, выдержанной в растворе Рингера, на 27%. В то же время у животных, акклиматизированных к гипоксии, реакция на кофеин (по сравнению с реакцией на выдерживание в растворе Рингера) постепенно сходит на нет. Если в группе, подвергшейся просто действию высоты, намечается некоторая реакция (разница в 6% оказывается статистически недостоверной), то при экспозиции в месте с повышенной аэроионизацией эта реакция фактически исчезает совсем.

Таким образом, низкой исходной сорбции красителя тканями животных подопытных групп соответствует отсутствие реакции на дополнительный вредящий агент.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно полученным данным, длительная акклиматизация к умеренной гипоксии в естественных условиях повышает устойчивость тканей животных к вредящим агентам. Реакция углубляется при перемещении крыс к источнику повышенной аэроионизации на той же высоте. Таким образом, изменения в тканях, оцениваемые рядом авторов как неспецифические, не ограничены действием на организм чрезмерных раздражителей, а сопутствуют адаптации к гипоксии в достаточно мягких условиях.

Если данные З. И. Барбашовой и А. Г. Гинецинского (1956) получены при «акклиматизации» к «высотам» (7600 м), которые вряд ли можно считать естественными для организма, то мы имели дело с небольшим снижением парциального давления кислорода. Практика спортивных лагерей и высокогорных экспедиций показывает, что при подъеме и длительном пребывании на высоте 2200 м в здоровом организме обычно не наблюдаются патологические сдвиги, которые можно расценить как симптомы кислородного голодания. В то же время уже эта высота «заставляет» организм пускать в ход какие-то адаптивные реакции, обычно быстро проходящие: изменения артериального давления, частоты пульса, количества гемоглобина и пр.

Исходя из этого, можно предположить, что неспецифическое изменение резистентности тканей развивается не только тогда, когда изменения

в наиболее важных для адаптации системах кровотока, дыхания, активность отдельных ферментов и пр. оказываются недостаточными. Напротив, поскольку описанное повышение резистентности тканей имеет место и при достаточно мягких условиях адаптации, их можно оценить не как особую реакцию, а как отдельный неспецифический компонент обычных (так называемых — специфических) реакций, сопутствующих длительной акклиматизации. Изменения тканевой резистентности могут быть, по крайней мере, одним из способов фиксации новых свойств, приобретенных организмом в процессе адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

- Барбашова З. И. В сб.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Изд. АН УССР, Киев, 1952; Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. М.—Л., 1960.
- Барбашова З. И., В. В. Васильева, Физиол. журн. СССР, 48, № 3, 337, 1962.
- Барбашова З. И., А. Г. Гинецинский. Материалы по эволюционной физиологии, 1, 36. М.—Л., 1956.
- Грачев В. И., Вопр. курортол., 5, 87, Рига, 1959.
- Григорьева Г. И., Физиол. журн. СССР, 48, № 7, 879, 1962.
- Зимкин Н. В., А. В. Коробков. Теор. и практ. физ. культ., 23, № 4, 270, 1960а; № 5, 348, 1960б.
- Кириллова И. В., З. Б. Попова, Бюлл. exper. биол. и мед., 47, № 4, 112, 1959.
- Кудряшов О. Н., Е. Н. Николаева, Тр. Инст. физ. культ. и спорта им. В. И. Ленина, в. 22, 56, Л., 1959.
- Лазарев Н. В., Матер. Конфер. по пробл. адаптации, тренир. и др. способам повышения устойчивости организма, 68, 1960.
- Насонов Д. Н. Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. М.—Л., 1962 (1959).
- Насонов Д. Н., В. Я. Александров. Реакция живого вещества на внешние воздействия. М.—Л., 1940.
- Петров И. Р., Тез. докл. Конфер. по пробл. приспособительных реакций, 72, Л., 1958.
- Русин В. Я., Физиол. журн. СССР, 46, № 7, 870, 1960; 48, № 2, 195, 1962.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Изд. ИЛ, М., 1960.
- Трифонов А. Н., Журн. общ. биол., 19, № 3, 187, 1958.
- Яковлева М. В., Бюлл. exper. биол. и мед., 45, № 5, 17, 1958а; № 6, 49, 1958б; № 9, 71, 1958в; № 10, 46, 1958 г.
- Selye H. The Physiology and pathology of exposure to stress. Montreal. 1950.

Поступило 22 X 1962

MODIFIED TISSULAR RESISTANCE ACCOMPANYING ACCLIMATIZATION OF ANIMALS TO MODERATE HYPOXIA UNDER NATURAL CONDITIONS

By L. V. Serova

From the Laboratory for Climatic Physiology, Institute of Health Resorts and Physical Therapy, Moscow

О ДИНАМИКЕ ГАЗООБМЕНА БЕЛЫХ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОГО ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

И. С. Бреслав, А. Г. Жиронкин, Э. А. Конза, Е. Н. Салацинская
и Г. В. Трошихин

Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, Ленинград

Изучение изменений газообмена у животных в условиях гипероксии важно не только для решения вопросов практического применения кислорода в биологии и медицине, но и для понимания механизма действия этого фактора на организм животных и человека. Между тем литература дает весьма разноречивые сведения по этому вопросу, что можно объяснить различием условий экспериментов.¹ П. Бэр (Bert, 1878) считал, что 50—60%-е содержание кислорода в воздухе обуславливает наиболее высокий уровень газообмена у животных. С этим согласуются данные Г. Н. Зилова (1956), В. П. Безуглова (1958), Бине с сотрудниками (Binet e. a., 1959) и др. С. А. Брандис с сотрудниками (1960) сообщают о нескольких иных закономерностях. По данным большей части авторов (Achard a. o., 1927; Беркович и Шахнович, 1940; Жиронкин, 1956, и др.), при дыхании 80—100%-м кислородом у животных и человека наблюдается снижение окислительно-восстановительных процессов. В то же время Фрезе (Froese, 1960) находил в этих условиях повышение газообмена у крыс. Существенным пробелом большинства указанных исследований явился недостаточный учет динамики газообмена при повышенном парциальном давлении кислорода как в первый период, так и при длительном воздействии этого фактора на организм.

В задачу данной работы входило изучение влияния на газообмен таких концентраций кислорода в среде, которые признаются вполне «допустимыми» для животных и человека (по крайней мере, в течение тех сроков, какие имели место в наших опытах).

МЕТОДИКА

Опыты велись на белых мышках-самцах в возрасте 2,5 месяца. Животные помещались в 7-литровую стеклянную камеру, снабженную автоматической кормушкой и поилкой; камера была погружена в ванну с водой для поддержания постоянной температуры 22—23° и соединялась с замкнутой системой регенерации воздуха (поглотители влаги, угольной кислоты и летучих примесей). В системе с помощью воздушной подачи поддерживалась вентиляция со скоростью 2 л в 1 мин. Кислород по мере его потребления подопытными животными автоматически подавался в систему посредством созданной в нашей лаборатории установки. Эта установка позволяла осуществлять непрерывное получение чистого кислорода путем химической реакции и подачу его в систему. Отсутствие примеси азота в подаваемом кислороде обеспечивало точное поддержание заданного состава газовой среды на протяжении всего опыта. Учет динамики потребления кислорода велся по его расходу из подающей установки. Суммарное выделение животными углекислоты определялось путем титрования химического поглотителя после опыта.

Нами изучены следующие варианты воздействия: 1) пребывание животных в азотно-кислородной смеси с 60%-м содержанием O_2 в течение 36 часов; 2) пребывание животных в такой же смеси в течение 5 суток; 3) пребывание животных в азотнокис-

¹ Здесь речь идет о работах, посвященных влиянию гипероксии при нормальном атмосферном давлении; мы не касаемся вопроса о газообмене в условиях пребывания животных и человека в сжатом кислороде или сжатом воздухе.

лородной смеси, содержащей 90% O_2 в течение 36 часов, и 4) перевод животных с воздушной среды на гипероксическую (60 или 90% O_2) и обратно, а также с гипероксической среды на гипроксическую (9% O_2).

Для замены газовой среды система с животными продувалась соответствующей газовой смесью из мешка Дугласа. Смена газового состава в системе происходила в течение 6—7 мин. Контролем для оценки изменений газообмена, наблюдавшихся у основной группы животных, служила другая группа животных, которые содержались в такой же замкнутой системе, но состав газовой среды которой в течение всего опыта соответствовал составу атмосферного воздуха.

Всего поставлено 11 опытов, в которых использовано 266 белых мышей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При 60%-м содержании кислорода как в 36-часовых, так и в пятисуточных опытах газообмен у мышей немного превышал величину, обычную для контрольной группы животных. На рис. 1 представлена динамика потребления кислорода животными в пятисуточном опыте. Разница в газообмене больше выражена в ночные часы, когда имеет место характерное для этих животных возрастание обмена, связанное с их суточным

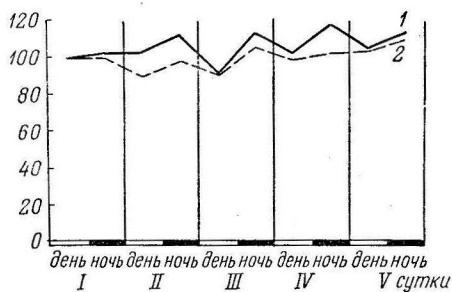


Рис. 1. Динамика изменений потребления кислорода (в % к исходному уровню) в пятисуточном опыте у мышей, находящихся в среде с 60%-м содержанием кислорода (1), и у мышей, находящихся в воздушной среде (2). Средние данные из 5 опытов (120 животных).

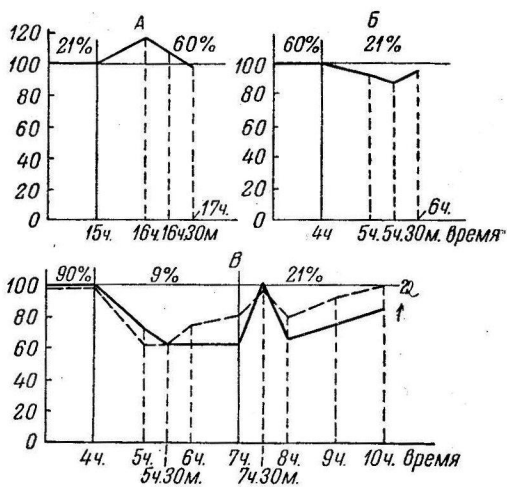


Рис. 2. Динамика изменений потребления кислорода (в % к уровню у контрольной группы) у мышей при изменении содержания кислорода в среде.

Содержание кислорода: А — с 21 до 60%; Б — с 60 до 21%; В, 1 — с 90 до 9% и далее до 21% и В, 2 — с 21 до 9% и далее до 21%. Средние данные по каждому варианту опытов (по 24 животных).

ритмом. Дыхательный коэффициент в обеих группах оказался одинаковым (в среднем 0.91).

В опытах с полуторасуточным пребыванием мышей при 90% содержания кислорода в среде также отмечается некоторое повышение среднего уровня газообмена. Следует указать, что вообще можно говорить только о тенденции к повышению газообмена в этих условиях, так как данное явление наблюдалось лишь в 4 из 5 опытов и статистически не является достоверным (см. таблицу).

Иначе обстоит дело с динамикой потребления кислорода животными непосредственно после смены газовой среды. Рассматриваемые ниже характерные изменения газообмена имели место в каждом из однородных опытов и являются достоверными.

При переводе мышей с воздуха на среду с 60%-м содержанием кислорода (рис. 2, А) наступало временное (на 1.5—2 часа) возрастание газообмена на 15—20%. Перевод с этой среды на обычный воздух, наоборот, дает временное снижение потребления кислорода на 10—15% (рис. 2, Б). Это можно было отметить как после 36-часового, так и после пятисуточного пребывания животных при 60% O_2 . При воздействии среды с 90%-м

содержанием кислорода характер изменений газообмена мышей был таким же, но изменения эти были более выраженными и более длительными (2—3 часа после смены среды).

Представляет особый интерес динамика газообмена животных при переводе их из среды с повышенным содержанием кислорода на гипоксическую азотно-кислородную смесь, состоящую из 91 % азота и 9 % кислорода (рис. 2, В).

Если газообмен контрольных животных (на рис. 2, В, 2) показывает через час пребывания в гипоксической среде падение газообмена на 38 %, то у «кислородной» группы (рис. 2, В, 1) мы видим такое же снижение лишь в середине второго часа. Зато при дальнейшем пребывании в бедной кислородом среде у контрольной группы газообмен проявляет тенденцию к нормализации, а у «кислородной» — остается на тех же низких цифрах. После перевода на воздух обычного состава у мышей обеих групп отмечаются однонаправленные изменения газообмена, состоящие из двух волн. Но у «кислородной» группы они более выражены и более длительны. Так, у мышей контрольной группы потребление кислорода спустя 2—3 часа возвращается к нормальному уровню, в то время как у «кислородных» мышей газообмен после кратковременного подъема снова падает и затем выравнивается значительно медленнее, составляя через 3 часа пребывания на воздухе лишь 85 % от исходной величины.

Средний уровень потребления кислорода у мышей за период 36-часового пребывания при повышенном содержании O_2

Содержание O_2 в среде (в %)	Количество животных	Потребление O_2 (в % к уровню у контрольной группы)
21 (контроль)	96	100.0
60	48	104.5 ± 5.3
90	72	105.0 ± 6.1

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При длительном пребывании белых мышей в среде с 60- или 90%-м содержанием кислорода газообмен животных устанавливается чаще всего на величинах, немного превышающих обычный уровень. При этом в первый период воздействия гипероксической среды потребление кислорода заметно повышается, а в дальнейшем несколько снижается, оставаясь обычно все же выше исходного уровня. По-видимому, такая динамика отражает перестройку окислительно-восстановительных процессов, наступающую в соответствии с резким изменением парциального давления кислорода в окружающей среде. Как известно, в результате воздействия гипероксии повышается возбудимость дыхательного центра и увеличивается легочная вентиляция (Голодов, 1941; Doležal, 1962, и др.). Под влиянием повышенного парциального давления кислорода имеет место и непосредственное увеличение интенсивности окислительно-восстановительных процессов в тканях (Lundin, Ström, 1947; Boeri, 1955), и преобладание аэробных реакций над анаэробными, которые в этих условиях угнетаются (Шапот, 1947, и др.).

Однако если в первый момент воздействия гипероксии легочное дыхание стимулируется, то в последующем оно в известной степени тормозится (Жиронкин, 1956; Зилов, 1956). Происходит также замедление скорости кровотока и сужение периферических сосудов (Сорокин, 1962). Эти рефлекторно-гуморальные реакции направлены на ограничение поступления кислорода в ткани и выравнивание таким путем его напряжения в клетках организма. С другой стороны, гипероксия угнетает и функцию самих ферментных систем (Гершеневич, 1955, и др.).

Происшедшая под влиянием гипероксии перестройка обменных процессов дает себя знать и в момент обратного перевода животных на воздух обычного состава: здесь в первый момент мы видим снижение уровня

потребления кислорода и только затем оно возвращается к исходному уровню. Окислительные процессы и связанные с ними физиологические функции, очевидно, снова перестраиваются — теперь уже в связи со снижением парциального давления кислорода в среде до нормы.

Перевод животных из среды с повышенным содержанием кислорода на нормальную воздушную среду в известной степени оказывается по своему эффекту аналогичным переводу из воздуха в условия гипоксической среды.

Неудивительно, что после пребывания в условиях гипероксии у животных изменена реакция на пониженное содержание кислорода в среде. Типичное для выраженного кислородного голодания снижение газообмена (Пашутин, 1881; Петров, 1949, и др.) при резком переходе от гипероксической среды к гипоксической оказывается растянутым, даже при последующем переводе на воздух. Это может происходить как за счет того, что под влиянием повышенного содержания кислорода в окружающей среде происходят функциональные сдвиги в ц. н. с. и вегетативно-эндокринном аппарате (Beap, 1951; Жиронкин, 1956; Зилов, 1956, и др.), так и вследствие упомянутого угнетения дыхательных ферментных систем.

Во всяком случае гипоксическое воздействие после более или менее длительного пребывания организма при повышенном парциальном давлении кислорода можно рассматривать как своеобразный методический прием, позволяющий вскрыть те тонкие нарушения регуляции обменных процессов, которые в других условиях не выявляются.

В заключение следует указать, что, с нашей точки зрения, пока нельзя ставить вопрос о том, какие концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе обуславливают повышенный уровень газообмена у животных и человека и какие действуют противоположным образом. Только детальное изучение этого важного физиологического показателя в динамике, начиная с первого момента воздействия гипероксии и на протяжении длительного периода пребывания под воздействием повышенного парциального давления кислорода, может дать объективную картину влияния этого фактора на окислительные процессы в организме.

ВЫВОДЫ

1. В начальном периоде пребывания в азотно-кислородной смеси с 60-м или 90%-м содержанием кислорода у белых мышей газообмен повышается; позднее газообмен чаще всего устанавливается на уровне, несколько превышающем нормальный..

2. После 36-часового и пятисуточного пребывания при 60%-м содержании кислорода, а также после 36-часового пребывания в 90%-м кислороде перевод на воздушную среду вызывает временное снижение газообмена у белых мышей.

3. После 36-часового пребывания в условиях гипероксии (60—90% O_2) перевод на гипоксическую среду (9% O_2) вызывает медленное снижение газообмена у белых мышей, причем низкий уровень потребления кислорода сохраняется у животных в течение некоторого времени и после перевода на воздух обычного состава.

4. Резкие изменения парциального давления кислорода в окружающей среде как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения вызывают у животных отчетливые разнонаправленные изменения газового обмена.

ЛИТЕРАТУРА

- Безуглый В. П. В сб.: Физиология и патология дыхания, гипероксия и оксигенотерапия, 350. Киев, 1958.
 Беркович Е. М., Х. И. Шахнович, Бюлл. экспер. биол. и мед., 10, в. 5, 380, 1940.
 Брандис С. А., С. А. Иосельсон, В. Н. Пиловицкая, Физиолог. журн. СССР, 46, № 7. 801. 1960.

- Гершенович З. С., Уч. зап. Ростовск. унив., 29, 103, 1955.
Голодов И. И., Тр. ВМА им. Кирова, 34, 57, 1941.
Жиронкин А. Г. К анализу действия повышенного давления кислорода на организм. Дисс. Л., 1956.
Зилов Г. Н. Функциональное состояние высших отделов центральной нервной системы и газовой обмен в условиях гипероксии. Дисс. М., 1956.
Пашутин В. В. Лекции общей патологии, 2. СПб., 1881.
Петров И. Р. Кислородное голодание головного мозга. Л., 1949.
Сорокин П. А., Тез. докл. Конфер., посвящ. пам. Г. Е. Владимирова, 52, Л., 1962.
Шапот В. С. Пастеровский эффект и превращения аденазинфосфорной кислоты в клетке. Дисс. Л., 1947.
Achar d Ch., A. Leblanc, L. Binet, Journ. physiol. a. pathol. gener., 25, 489, 1927.
Bean J. W., Federat. Proc., 10, 11, 1951.
Bert P. La pression barometrique. Paris, 1878.
Binet L., M. Bochat, J. Vallery-Masson, C. r. Acta sci., 248, № 26, 3660, 1959.
Boeri E., Ann. med. navale et trop., Jan. suppl., 25, 1955.
Doležal V., Physiol. bohemoslov., 11, fasc. 2, 149, 1962.
Froese G., Journ. Appl. Physiol., 15, № 1, 53, 1960.
Lundin G., G. Ström, Acta physiol. scand., 13, 263, 1947.

Поступило 15 VIII 1962

GAS EXCHANGE DYNAMICS IN WHITE MICE EXPOSED TO HIGH OXYGEN TENSION

By I. S. Breslav, A. G. Zhironkin, E. A. Konza, E. N. Salatzinskaia and G. V. Troshikhin

From the I. P. Pavlov Institute of Physiology, Leningrad

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Группа товарищей. Александр Григорьевич Гинецинский	517
А. Г. Гинецинский и В. Ф. Васильева. Влияние гиалуронидазы и ее ингибиторов на функцию почки	519
Ю. В. Наточин. Механизм увеличения проницаемости мочевого пузыря травяной лягушки под влиянием питуитрина	525
М. Г. Закс и М. М. Соколова. О влиянии антидиуретического гормона в условиях осмотического диуреза	532
В. А. Василенко. Функция почки в процессе компенсаторной гипертрофии	535
М. П. Шек. Гипертермия у собак и ее зависимость от водных ресурсов организма при мышечной работе в условиях высокой температуры среды	542
С. П. Нарикашвили, Д. В. Каджая и Э. С. Мониава. Роль коры больших полушарий в ретикулярном облегчении ответов зрительной системы	548
А. И. Селивра. Особенности «спонтанной» биоэлектрической активности верхнего шейного симпатического ганглия кошки в постнатальном онтогенезе	558
В. А. Говырин, Г. Р. Леонтьева. Влияние выключения симпатической иннервации на содержание и накопление катехоловых аминов в сердечной мышце лягушки	566
Е. В. Гурова. К вопросу о роли симпатической нервной системы в восстановлении функций реплантированной конечности у собак	570
Р. С. Орлов. Передача импульсов тормозящего нерва на гладкую мышцу и воздействие возбуждающей и тормозящей иннервации	575
Л. Г. Лейбсон, Э. М. Плисецкая и Е. М. Стабровский. Влияние инсулина на некоторые стороны углеводного обмена у круглоротых и хрящевых рыб	583
Т. И. Мазина. Влияние введения АКТГ на вес надпочечников и содержание в них холестерина у развивающихся куриных эмбрионов	589
И. И. Лебединская. Некоторые особенности тонического сокращения скелетных мышц рептилий	596
Д. П. Матюшкин. Две моторные системы в глазодвигательном аппарате у высших животных	603
А. В. Войно-Ясенецкий, А. В. Бурсиан. Развитие двигательной активности у куриных эмбрионов	609
В. И. Войткевич. Влияние хронического кислородного голодания на кривые диссоциации оксигемоглобина белых крыс в ряду поколений	615
К. С. Тринчер и Э. И. Гинцбург. Адаптационное изменение гемоглобина в онтогенезе	621
З. И. Барбашова. О корреляции между резистентностью организма в целом и осмотической резистентностью эритроцитов	626
В. Я. Русин. Влияние длительного введения дибазола на рост и резистентность белых мышей и их потомства	632
Л. В. Серова. Изменение резистентности тканей при акклиматизации животных к умеренной гипоксии в естественных условиях	639
И. С. Бреслав, А. Г. Жиронкин, Э. А. Конза, Е. Н. Саладинская и Г. В. Трошихин. О динамике газообмена белых мышей в условиях повышенного парциального давления кислорода	643



CONTENTS

	Page
In memory of Alexander Grigorievitch Ginetzinski	517
A. G. Ginetzinski and V. F. Vasilieva. Influence of hyaluronidase and of its inhibitors on renal function	519
Y. V. Natotchin. Mechanism of pituitrin action increasing permeability of the urinary bladder in <i>Rana temporaria</i>	525
M. G. Zaks and M. M. Sokolova. Effect of the antidiuretic hormone during osmotic diuresis	532
V. A. Vasilenko. Function of the kidney during compensatory hypertrophy	535
M. P. Shek. Hyperthermia in dogs, as influenced by available bodily water during muscle exercise at high environmental temperature	542
S. P. Narikashvili, D. V. Kadjaia and E. S. Moniava. Rôle of the cerebral cortex in reticular facilitation of responses from the visual system	548
A. I. Selivra. Peculiarities of «spontaneous» electrical activity of the upper cervical sympathetic ganglion in postnatal ontogenesis of the cat	558
V. A. Govyrin and G. R. Leontieva. Influence of elimination of sympathetic nerve supply on content and accumulation of catecholeamine in cardiac muscle of the frog	566
E. V. Gurova. Rôle of the sympathetic nervous system in restitution of function in a reimplanted limb of the dog	570
R. S. Orlov. Transmission of inhibitory impulses from nerve to smooth muscle. L. G. Leibson, E. M. Plisetzkaia and E. M. Stabrovski. Effect of insulin on carbohydrate metabolism in cyclostome and elasmobranch fish	575
T. I. Mazina. Response of adrenals to insulin administration in the chick embryo	583
I. I. Lebedinskaia. Peculiarities of tonic contraction of skeletal muscle in reptiles	589
D. P. Matiushkin. Two motor systems in the oculomotor effector of higher animals	596
A. V. Voino-Yasenetski and A. V. Bursian. Development of motor activity in chick embryos	603
V. I. Voitkevitch. Influence of chronic oxygen want on oxyhaemoglobin dissociation curves in successive generations of white rats	609
K. S. Trintcher and E. I. Ginsburg. Ontogenesis of adaptive changes in haemoglobins	615
Z. I. Barbashova. Correlation between bodily resistance and osmotic resistance of erythrocytes	621
V. Y. Rusin. Effect of protracted dibazol treatment on growth and resistance of white mice and of their offsprings	626
L. V. Serova. Modified tissular resistance accompanying acclimatization of animals to moderate hypoxia under natural conditions	632
I. S. Breslav, A. G. Zhironkin, E. A. Konza, E. N. Salat-zinskaia and G. V. Troshikhin. Gas exchange dynamics in white mice exposed to high oxygen tension	639
	643

ВНИМАНИЮ НАУЧНЫХ РАБОТНИКОВ И БИБЛИОТЕК

Сдан в печать и выйдет в свет в 1963 г. «Систематический указатель содержания» журнала «Доклады Академии наук СССР. Новая серия», тт. 1—100, подготовленный Библиотекой АН СССР.

Указатель включает библиографические описания 22 тысяч статей, опубликованных в «Докладах» за период 1933—1953 гг. Статьи распределены по разделам: физико-математические науки, технические науки, химические науки, геолого-географические науки и биологические науки.

Каждый раздел состоит из систематического указателя статей и алфавитного указателя авторов.

Указатель к 100 томам журнала «Доклады Академии наук СССР» является необходимым справочным пособием для подписчиков журнала, для библиотек и всех научных работников.

Общий объем указателя составит около 100 авт. листов. Цена в переплете 4 р. 50 к.

Ваши заказы просим направлять по адресу: Москва, К-12, Б. Черкасский пер., 2/10, Контора «Академкнига», отдел «Книга — почтой» или в ближайший магазин «Академкнига».

Адреса магазинов «Академкнига»: Москва, ул. Горького, 6 (магазин № 1); 1-й Академический проезд, 5/55 (магазин № 2); Ленинград, Литейный просп., 57; Свердловск, ул. Белинского, 71 в; Новосибирск, Красный просп., 51; Киев, ул. Лебнина, 42; Харьков, Уфимский пер., 4/6; Алма-Ата, ул. Фурманова, 129; Ташкент, ул. Карла Маркса, 29; Баку, ул. Джапаридзе, 13.

По получении заказа, книги, как имеющиеся в наличии, так и печатающиеся (по поступлении в продажу), будут направлены в Ваш адрес наложенным платежом. Пересылка за счет заказчика.

«Академкнига».