

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

И М Е Н И   И .   М .   С Е Ч Е Н О В А



Том XLVIII, № 8

АВГУСТ



---

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР

МОСКВА

1962

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: **Д. Г. Квасов, Н. В. Зимкин**

Члены Редакционной коллегии:

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

Секретари: **Ф. П. Ведяев и В. Д. Глебовский**

Члены Редакционного совета:

**Алексаян А. М. (Ереван),**  
**Асратян Э. А. (Москва),**  
**Барышников И. А. (Ленинград),**  
**Бериташвили И. С. (Тбилиси),**  
**Васильев Л. Л. (Ленинград),**  
**Верещагин Н. К. (Свердловск),**  
**Воронцов Д. С. (Киев),**  
**Гершуни Г. В. (Ленинград),**  
**Гинецинский А. Г. (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. (Хабаровск),**  
**Сперанская Е. Н. (Ленинград).**



## ВЛИЯНИЕ ГОЛОДА И НАСЫЩЕНИЯ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ И КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. М. Мариц

Лаборатория физиологии и биохимии животных Института зоологии Академии наук Молдавской ССР, Кишинев

Работами И. П. Павлова (1926) было установлено, что при голоде и насыщении наступают значительные изменения в. н. д., проявляющиеся в изменении поведения животного. У голодной собаки пища вызывает сильный безусловный пищевой рефлекс; условный пищевой рефлекс при этом легко образуется и является значительным. У сытой собаки, наоборот, безусловный рефлекс мало выражен, а условный рефлекс трудно или совсем не образуется. Учитывая то обстоятельство, что подкорка является для коры больших полушарий источником силы, а ретикулярная формация ствола головного мозга активизирует кору (Murphy, Gellhorn, 1945; Moguzzi, Magoun, 1949; Анохин, 1956; Росси и Цанкетти, 1960) и находится под влиянием самой коры, мы поставили перед собой задачу — изучить биоэлектрические изменения, возникающие в ростральном отделе ретикулярной формации и коры больших полушарий головного мозга в связи с голодом и насыщением. В литературе указывается на деятельность определенных подкорковых центров в связи с голодом и насыщением (Anand, Brobeck, 1951; Delgado, Anand, 1953; Brobeck, 1957; Mayer, 1957; Andersson а. о., 1959). Были даже сделаны попытки установить возможные изменения, протекающие в самих подкорковых центрах (Асмаян, Судаков, 1961). Влияние же голода и насыщения на биоэлектрическую активность ретикулярной формации и коры больших полушарий специально не изучалось. В настоящей работе по ходу наших основных исследований мы столкнулись с этим вопросом.

### МЕТОДИКА

Наблюдения произведены на 3 собаках с электродами, хронически вживленными в ростральный отдел ретикулярной формации, а также в премоторные, теменные и затылочные зоны коры больших полушарий головного мозга. Методика вживления описана в отдельной статье (Мариц, 1961). Регистрация ЭЭГ производилась на четырехканальном электроэнцефалографе типа ЧЭЭГ-1 при диапазоне частот от 3 до 100 гц. Отведение биотоков осуществлялось биполярно от парных точек премоторных, теменных и затылочных зон коры и от парных электродов ретикулярной формации, а также отдельно от этих же точек правого и левого полушарий. Во всех опытах применялось одинаковое усиление, отклоняющее писточки всех 4 каналов на 6 мм. Животное было предварительно приучено стоять спокойно в станке внутри экранированной камеры. Была исследована биоэлектрическая активность коры и ретикулярной формации у одних и тех же собак до голодания, в первые и вторые сутки голодания и после насыщения голодавших собак. Кроме того мы испытывали влияние внешнего раздражителя (сильный звонок) на ЭЭГ у голодных и сытых собак.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После односуточного голодания в условиях бодрствования в ЭЭГ коры и ретикулярной формации ствола головного мозга наблюдается периодическая смена продолжительных периодов асинхронной низковольтной биоэлектрической активности и кратковременных периодов высоковольтной синхронной активности (рис. 1, а). После двухсуточного голодания в ЭЭГ имеет место непрерывная асинхронная низковольтная биоэлектрическая активность как в ретикулярной формации, так и в коре больших полушарий (рис. 1, б).

Собакам после двухсуточного голодания давалась пища, и уже через 5—10 мин. после еды в ЭЭГ коры и ретикулярной формации наступала

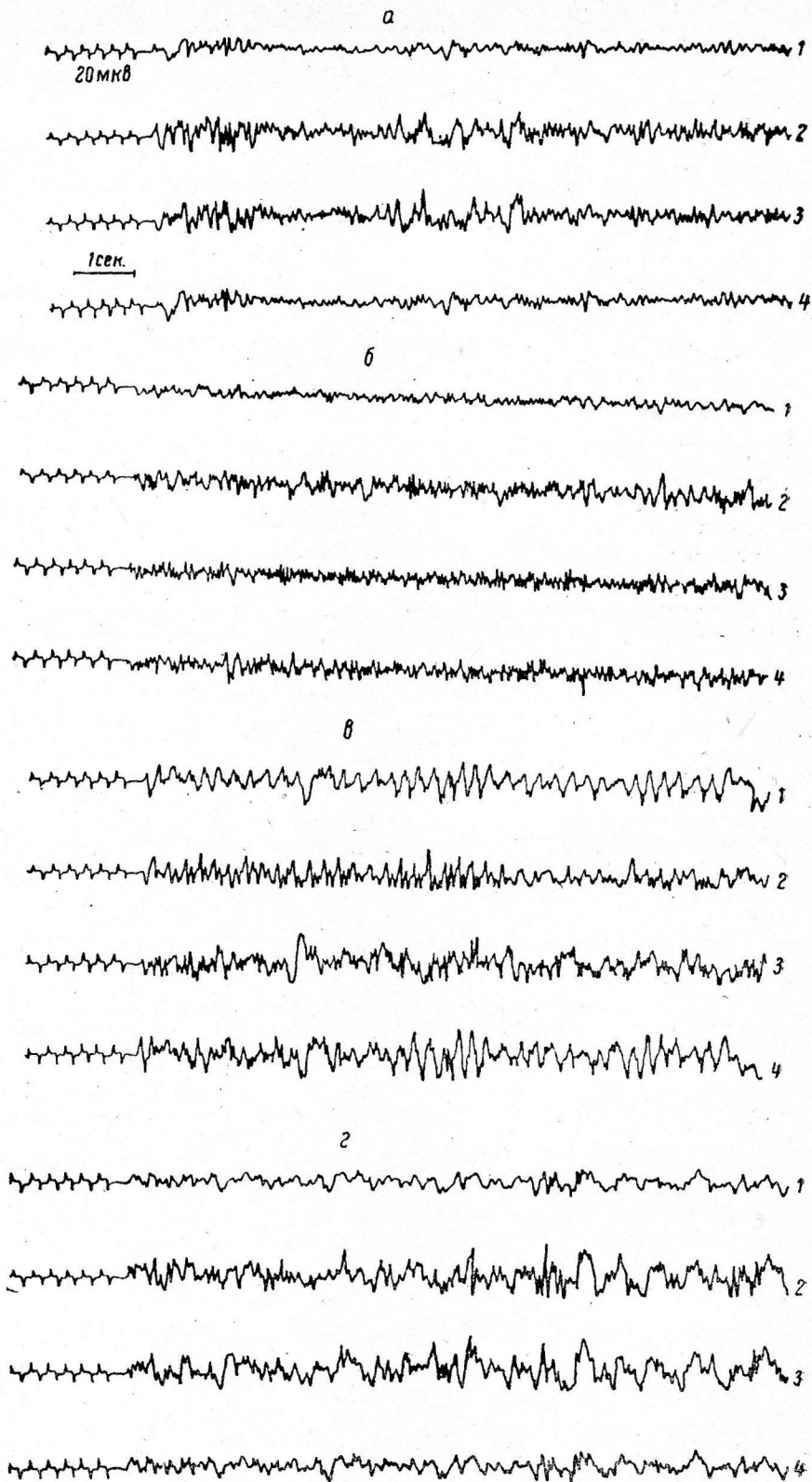


Рис. 1. ЭЭГ голодной и сытой собаки.

а — после односуточного голодания. Отведения: 1, 4 — от ретикулярной формации; 2 — от теменной, 3 — от затылочной зон коры. б — после двухсуточного голодания; в — через 5 мин., г — через 30 мин. после насыщения.

значительная высокоамплитудная синхронная биоэлектрическая активность с одновременным наступлением дремоты (рис. 1, в, г).

У сытой собаки в бодром состоянии такой внешний раздражитель, как сильный звонок, не вызывает заметных изменений в ЭЭГ коры и ретикулярной формации в том случае, если собака уже привыкла к данному раздражителю. Однако при неглубоком сне или дремотном состоянии биоэлектрическая активность коры и ретикулярной формации под влиянием сильного звонка сильно изменяется; из высоковольтной синхронной переходит в асинхронную низковольтную. Реакция десинхронизации сопровождается просыпанием животного (рис. 2, а).

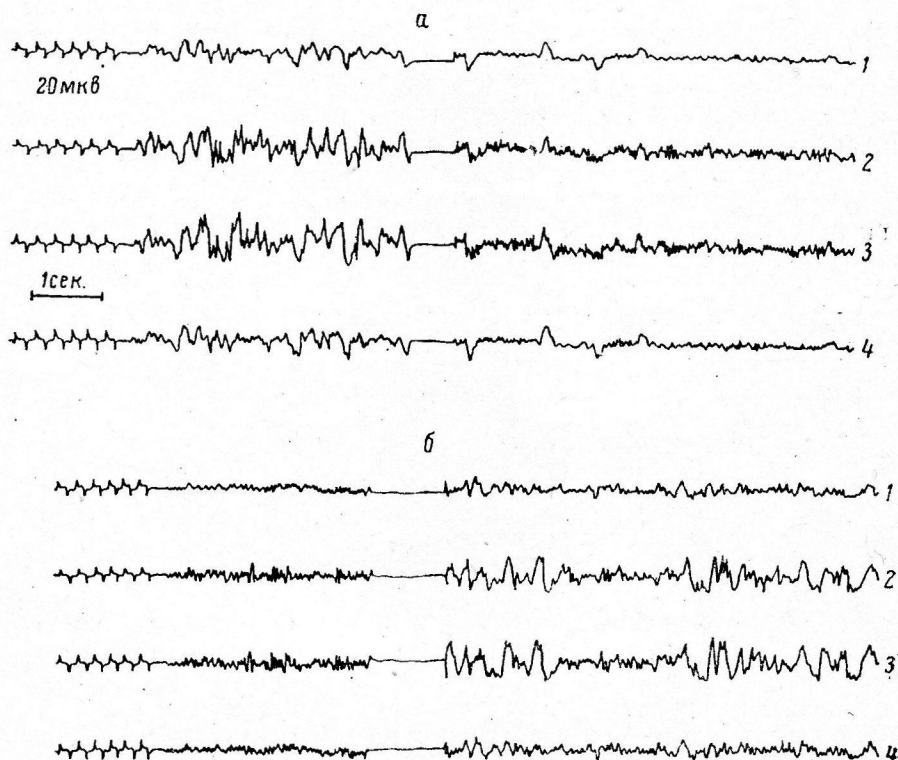


Рис. 2. Влияние звукового раздражителя на ЭЭГ сытой и голодной собаки.

а — десинхронизация биоэлектрической активности у сытой собаки под влиянием сильного звонка; б — синхронизация у голодной собаки (после двухсуточного голодания).

Слева — до, справа — после применения звонка.

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

У голодной бодрой собаки ЭЭГ, как уже отмечалось, характеризуется быстрой асинхронной низковольтной биоэлектрической активностью. Сильный звонок, применяемый в течение 5 сек. на этом фоне, вызывает в этих случаях появление серии синхронных высоковольтных волн как в ростральном отделе ретикулярной формации, так и в коре больших полушарий головного мозга (рис. 2, б).

Как видно из приведенных фактов, один и тот же внешний раздражитель — сильный звонок у одной и той же собаки вызывает совершенно противоположные реакции биоэлектрической активности ретикулярной формации ствола головного мозга и коры больших полушарий в зависимости от функционального состояния нервной системы. Реакция десинхронизации, характеризующаяся резким падением потенциала и повышением частоты биоэлектрических колебаний, имеет различную продолжительность после раздражения, зависящую от силы и длительности раздражения, а также от глубины сна животного. Реакции десинхронизации и синхронизации, если они имеют место, наступают одновременно в коре

обоих полушарий головного мозга. Продолжительность этих реакций в обоих полушариях одинакова.

Таким образом, у голодных животных тонизирующее влияние ретикулярной формации на кору больших полушарий усиливается, а при пищевом насыщении ее активность ослабевает. У голодных животных ЭЭГ ретикулярной формации и коры больших полушарий характеризуется быстрой асинхронной низковольтной биоэлектрической активностью, сопровождающейся бодрым состоянием животного. У сытых бодрых животных в ЭЭГ имеет место чередование синхронной высоковольтной биоэлектрической активности с асинхронной низковольтной. В тех случаях, когда животное начинает дремать в станке синхронная биоэлектрическая активность все больше и больше преобладает над асинхронной до полного исчезновения последней.

Внешний раздражитель — сильный звонок оказывает противоположное влияние на ЭЭГ собак в зависимости от функционального состояния головного мозга. У сытых собак он вызывает десинхронизацию, а у голодных синхронизацию биоэлектрической активности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что биоэлектрическая активность рострального отдела ретикулярной формации и коры больших полушарий собаки при голодании резко отличается от биоэлектрической активности после кормления. Биоэлектрическая активность в условиях относительного голода (в течение 1 суток) непостоянна. Не исключена возможность, что она связана с голодной периодикой желудка.

На основании наших наблюдений, можно сделать вывод, что прием пищи ведет к снижению тонизирующего влияния ретикулярной формации на кору больших полушарий, а голод повышает ее тонус.

## ВЫВОДЫ

1. Биоэлектрическая активность ретикулярной формации и коры больших полушарий голодных животных заметно отличается от той активности, которая имеет место после насыщения.

2. Биоэлектрическая активность ретикулярной формации и коры больших полушарий в условиях относительного голода (односуточное голодание) непостоянна.

3. В зависимости от функционального состояния головного мозга звуковой раздражитель (сильный звонок) оказывает противоположное влияние на биоэлектрическую активность коры и ретикулярной формации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Анохин П. К. On the role of the reticular formation of the brain stem in the transmission of unconditioned excitation to the cerebral cortex. Communications of the XX international congress of physiologists in Brussels, august, 1956; Электроэнцефалографический анализ условного рефлекса. Медгиз, Москва, 1958.
- Асмаян Н. В., К. В. Судаков, Физиолог. журн. СССР, 47, № 5, 605, 1961.
- Мариц А. М., Физиолог. журн. СССР, 47, № 7, 923, 1961.
- Павлов И. П. (1926). Лекции о работе больших полушарий головного мозга, 21, 1952.
- Росси Дж., А. Цанкетти. Ретикулярная формация ствола мозга. М., 1960.
- Anand B. K., J. R. Brobeck, Yale Journ. Biol. a. Med., 24, 123, 1951.
- Anand B. K., S. Dua, Shoenberg, Journ. Physiol., 127, 143, 1955.
- Andersson B., R. L. Kitchella, N. Persson, Acta Physiol. scand., 46, 4, 1959.
- Brobeck J. R., Yale Journ. Biol. a. Med., 29, 6, 565, 1957.
- Delgado J. M. R., B. K. Anand, Am. Journ. Physiol., 172, 162, 1953.
- Larsson S., Acta Physiol. scand., 32, Suppl., 115, 1954.
- Mayer J. J., Clin. Res. Proc., 6, 2, 123, 1957.
- Moruzzi G. a. Magoun, E. E. G. a. Clin. Neurophysiol., 1, 455, 1949.
- Murphy J. P., E. Gellhorn, Journ. Neurophysiol., 8, 341, 1945.



## ПОЛЯРИЗАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МОЗГА ПРИ УМИРАНИИ

О. П. Минут-Сорохтина, Г. Н. Сорохтин и Ю. Б. Темпер

Кафедра физиологии Медицинского института, Хабаровск

В 1901 г. Н. Е. Введенский (1953) указал на возможность перехода парабиоза в смерть. Он писал: «Что раздражитель или наркотик при большой силе и продолжительности действия вызывает смерть нервного элемента, это общеизвестно. Я полагаю, что всякое воздействие, какой бы природы оно не было, прежде чем убить нерв, всегда проводит его предварительно через стадию парабиоза, вроде того, как умирающая мышца проходит через состояние окоченения».

Теория парабиоза, как правильно замечает Л. Л. Васильев (1937), является не только теорией торможения, но вместе с тем и теорией перехода от состояния жизнедеятельности к состоянию смерти. Умирая, клетка, ткань, орган проходят через промежуточную стадию перевозбуждения — парабиоза.

Лешке (Loeschke, 1956) отмечает, что потенциал поверхности продолговатого мозга у наркотизированного кролика всегда положительный, если второй неполяризующийся электрод, принимаемый за индифферентный, расположен на наружной поверхности атланта-окципитальной мембраны. Автор показывает, что остановка дыхания у животного всегда вызывает падение мозгового потенциала, который спустя примерно 12 мин. снижается до нуля. Кршиванек, Буреш и Бурешова (Bureš, Burešova, 1957, 1960; Křivánek, Bureš, Burešova, 1958, 1959), Дуда, Рушак и Захар (Duda, Rušák, Zachar, 1958) изучали у белых крыс депрессию постоянных медленных потенциалов коры полушарий мозга. Эту депрессию они вызывали асфиксией, ишемией и аппликацией раствора хлористого калия на кору головного мозга. Постоянные потенциалы мозга замерялись каломельными электродами, один из которых помещался на непораненную поверхность коры, а другой на участок, поврежденный термокоагуляцией. Зажатие трахеи или наложение сдавливающего резинового кольца на шею вызывало значительную деполаризацию коры и подавление всех ритмов ЭЭГ. В периоде оживления животного, когда восстанавливалось дыхание, происходила реполяризация коры и полное восстановление ритмов ЭЭГ до их исходной частоты и амплитуды. Аппликация раствора хлористого калия углубляла и ускоряла развитие деполаризации коры при асфиксии. Примерно через 8–10 мин. асфиксии потенциал полушарий становился близким к нулю. Это быстрое падение потенциалов мозга, вызываемое асфиксией и ишемией, Дуда, Захар и Рушак назвали терминальной аноксической деполаризацией.

И. Н. Январева (1959) исследовала у кошек во время наркоза,<sup>1</sup> умирания и при оживлении разность потенциалов между продолговатым мозгом и лобной костью. Ход кривой поляризационных потенциалов, представленный на двух рисунках, показывает, что массивное кровопускание быстро ведет к деполаризации — парабиозу. При падении разности потенциалов до нуля, как пишет автор, кошки, как правило, не выживали. В периоде восстановления жизненных функций организма потенциалы возрастали, так как происходил процесс реполяризации продолговатого мозга. В периоде клинической смерти затухали все колебания ЭЭГ. Зубец Р на ЭКГ полностью отсутствовал, а желудочковый комплекс QRS принимал вид одно- или двухфазных колебаний.

Заслуживают большого внимания работы Колмодина и Скогленда (Kolmodin, Skoglund, 1958, 1959) которые, используя микроэлектродную технику, исследовали влияние раздражения и асфиксии на мембранный потенциал мотонейронов и вставочных нейронов в сегментах  $L_4$ — $S_3$  у декапитированных и кураризованных кошек. Появление импульсной активности всегда снижало потенциал мембраны на 5–15 мВ. После прекращения залпа импульсов происходила избыточная реполяризация (Kolmodin, Skoglund, 1958). Асфиксию авторы вызывали прекращением искусственного дыхания у кошки (Kolmodin, Skoglund, 1959). Первый эффект асфиксии — медленное снижение поляризации мотонейрона — наступал через 20–40 сек. после прекращения дыхания. В дальнейшем деполаризация обычно развивалась ступенчато; началь-

<sup>1</sup> К сожалению, автор не сообщает, каким препаратом вызывался наркоз у кошек.

ная незначительная (5—10 мв) деполяризация удерживалась около 30 сек., а затем переходила в стадию быстрой деполяризации, которая по истечении некоторого времени становилась необратимой. Возобновляя дыхание, в периоде возможного восстановления функций удавалось наблюдать реполяризацию, а иногда и временную гиперполяризацию. Вставочные нейроны обнаруживали меньшую чувствительность к асфиксии, чем мотонейроны, но изменения их мембранного потенциала шли в той же последовательности, как и у мотонейронов.

Брукс и Икклс (Brooks, Eccles, 1947), исследуя моносинаптический рефлекс у кошек, установили, что асфиксия вызывает короткое начальное угнетение мотонейрона, вслед за которым идет период повышенной возбудимости, связанный с деполяризацией мембраны. Если асфиксия продолжается, то деполяризация усиливается настолько, что проведение ортодромное, а позже и антидромное становится невозможным.

Наблюдая за динамикой постоянного поляризационного потенциала полушарий мозга у белых мышей в периоде их умирания, мы встретились со своеобразными фазными изменениями поляризации мозга, подобными тем, которые наблюдали при асфиксии у кроликов и кошек Гольдринг с сотрудниками (Weinstein, Kendig, Goldring, O'Leary, Lourie, 1961).

### МЕТОДИКА

На твердую мозговую оболочку через трепанационное отверстие в правой теменной кости белой мыши устанавливался фитилек индикаторного неполяризующегося электрода ( $Zn+ZnSO_4$ , глина), отводящего исследуемый постоянный потенциал поверхности полушарий мозга. Фитилек другого неполяризующегося электрода фиксировался на обнаженной кости правой голени, которая была денервирована и гуморально отключена в верхней трети бедра. Такое расположение «индифферентного» электрода обеспечивало высокую стабильность его потенциала на протяжении нескольких часов опыта. Расположение второго электрода на лобной или теменной кости черепа никак не может обеспечить постоянство и устойчивость потенциала. Проверочные испытания такого «индифферентного», как его называет И. Н. Январева (1959), электрода показали, что он снимает общий электроположительный потенциал с поверхности полушарий мозга. Кривая величины электростатического потенциала при таком способе отведения должна рассматриваться не как отражающая динамику потенциала продолговатого мозга, а как производная двух активных электродов: электрода — продолговатый мозг и электрода — кость—мозг. В связи с этим, как мы уже подчеркивали, иной должна быть и интерпретация хода кривой в опытах И. Н. Январевой. Следует также считать неудачным изучение поверхностных мозговых потенциалов методом измерения демаркационного тока. Электроотрицательный потенциал коагулированного участка будет в ходе опыта так же изменчив, как и положительный потенциал, отводимый с поверхности мозга, так как оба электрода отводят потенциалы на близком расстоянии один от другого с одного объемного проводника, где имеются петли местного постоянного тока и взаимное влияние потенциалов.

Кроме измерения зеркальным гальванометром постоянного поляризационного потенциала полушарий мозга методом компенсации, одновременно по ходу опыта мы регистрировали на двухканальном катодном осциллографе ЭЭГ и ЭКГ. Частота дыхания измерялась визуально. Мышей умерщвляли разными способами: введением гексенала в дозе 5—8 мг, адrenalина 0.5 мг, передозировкой эфира, закрытием дыхательных путей и пережатием шеи резиновым кольцом.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

По описанной методике было изучено 50 случаев умирания белых мышей. Независимо от причины гибели, динамика терминальной поляризации протекала весьма однотипно. Конечной деполяризации с постепенным выравниванием разности потенциала между обоими электродами предшествовал период крутой и быстрой гиперполяризации полушарий, и только в 3 опытах из 50 потенциал полушарий снижался без предшествующего его повышения.

Длительность гиперполяризационной фазы колебалась в пределах от 1 до 10 мин. и была наиболее продолжительной при введении смертельной дозы (или повторных наркотических доз) гексенала (рис. 1). Нарастание поляризации в этих случаях отмечалось уже на 1-й минуте после введения и длилось в среднем 5 мин., сменяясь в дальнейшем быстрой и необратимой деполяризацией. Несколько более коротким (3.5—4 мин.) был период гиперполяризации при действии эфира и смертельных доз адrenalина (рис. 2 и 3). Самая короткая фаза гиперполяризации отмечалась при асфиксии. В среднем она длилась 1.8 мин. и ни разу не превысила 3 мин. (рис. 4).



Величина гиперполяризации была весьма изменчивой и не обнаруживала отчетливой зависимости от качества вводимого препарата и его дозировки. Так, при действии гексенала, эфира и адреналина уровень гиперполяризации (по отношению к уровню поляризации перед введением) колебался в пределах от 1.0 до 10.0 мв, и только при асфиксии мышей уровень гиперполяризации был, как правило, меньшим — от 0.6 до 5.0 мв.

В периоде терминальной гиперполяризации закономерно отмечалось урежение дыхательных движений, а после введения токсической дозы гексенала в ряде случаев дыхание останавливалось. ЭЭГ обнаруживала выраженное угнетение мозговых ритмов со значительным снижением

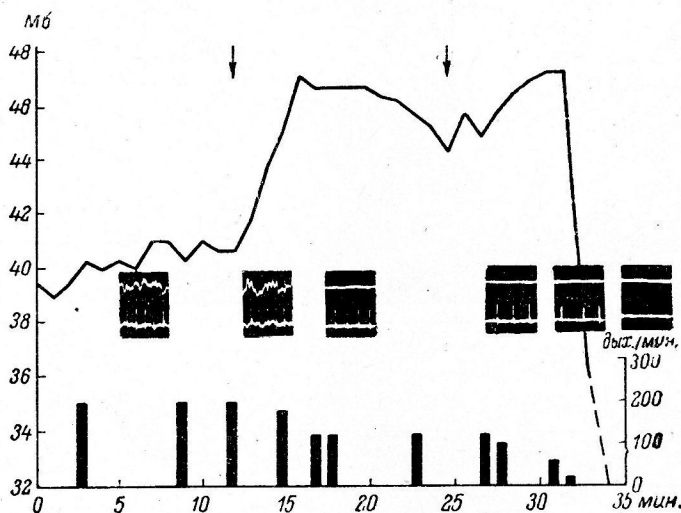


Рис. 1. Динамика потенциала полушарий мыши при подкожном введении (стрелки) повторных доз гексенала (2 мг и 3 мг).

По оси ординат — уровень поляризации (в мв); по оси абсцисс — время (в мин.). Столбик — частота дыхания (масштаб справа). На вставках верхняя кривая ЭЭГ, нижняя — ЭКГ.

вольтажа и переходила в изоэлектрическую. Со стороны сердечной деятельности отмечалась прогрессирующая брадикардия, иногда сопровождавшаяся снижением вольтажа ЭКГ, но без нарушений ритма и без грубых искажений морфологии ЭКГ.

Электроположительный потенциал полушарий, достигнув максимальной величины, не удерживался на этом уровне и быстро начинал снижаться, причем через 1, максимум 2 мин. падение потенциала приобретало стремительный характер. В дальнейшем незначительная разность потенциалов между полушариями мозга и костью голени выравнивалась до нуля, иногда этот процесс затягивался. Крутая деполяризация совпадала по времени с полной остановкой дыхания. ЭЭГ в этом периоде становилась изоэлектрической. Со стороны сердца наряду с прогрессирующей брадикардией отмечались нарушения ритма, частичные и полные блокады проводящей системы и искажения желудочкового комплекса ЭКГ. На 5—12-й мин. от начала быстрой деполяризации полушарий деятельность сердца прекращалась.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Умирание животного характеризуется постоянством фазовых изменений поляризационных потенциалов полушарий головного мозга. Характер кривой «потенциала смерти», как мы его именовали в лаборатории, был настолько типичен, что следя за световым зайчиком на шкале гальва-

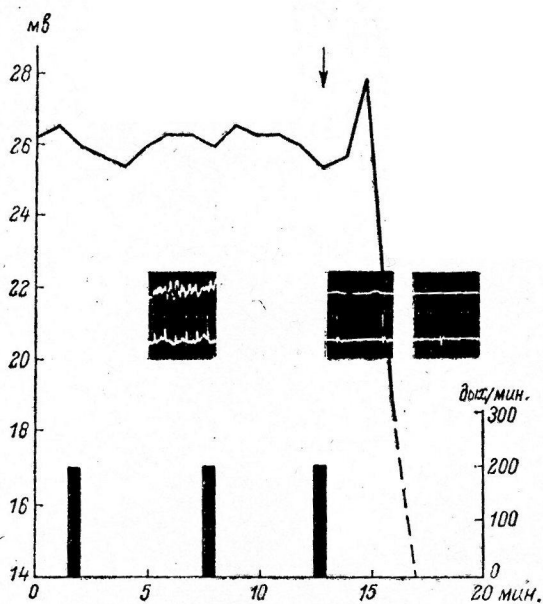


Рис. 2. Динамика потенциала полушарий мыши при действии токсической дозы эфира (стрелка).

Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

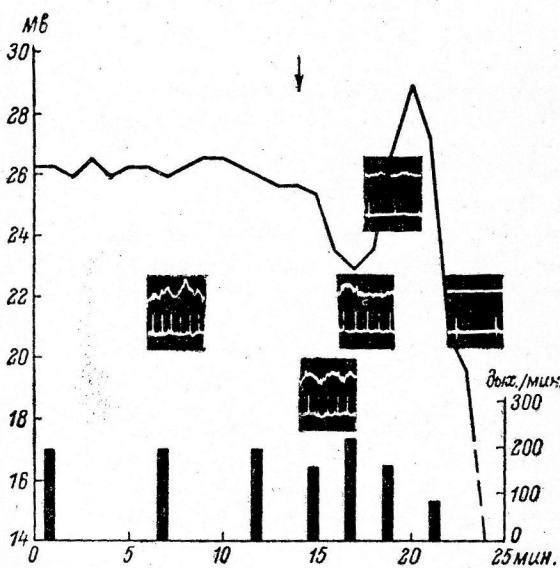


Рис. 3. Динамика потенциала полушарий мыши при подкожном введении 5 мг адреналина (стрелка).

Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

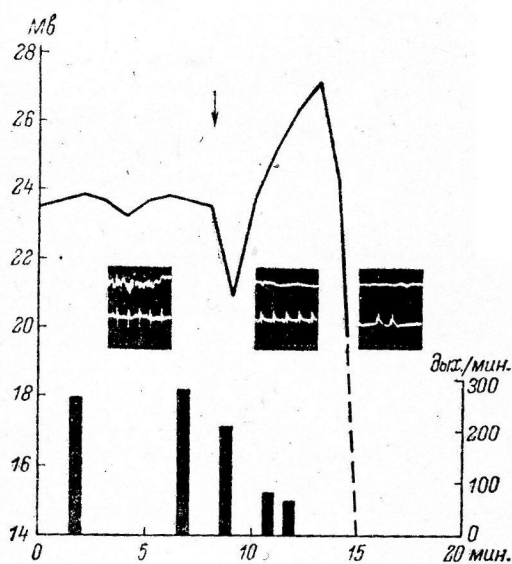


Рис. 4. Динамика потенциала полушарий мыши при асфиксии (начало асфиксии отмечено стрелкой).

Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

нометра можно было каждый раз без ошибки ставить точный диагноз происходящих событий. Изменения закономерно начинались круто возрастающей гиперполяризацией различной длительности (от 1 до 10 мин., в среднем 3.5 мин.) и разной амплитуды (от 0.6 до 10 мв, в среднем 4 мв), которая сменялась столь же быстро развивающейся деполяризацией.

Начальная фаза гиперполяризации, вызываемая смертельной дозой наркотиков, всегда совпадала с урежением частоты дыхания до полного его угнетения. Иногда остановка дыхания происходила только во второй конечной фазе деполяризации, как это было отмечено в 5 опытах (из 20) с отравлением гексеналом. Чрезвычайно показательно, что первая фаза терминальной гиперполяризации вызывалась не только гексеналом, который в наркотической дозе вызывал наркоз гиперполяризационного характера, но и токсическими дозами эфира, хотя даже легкий эфирный наркоз всегда сопровождался глубокой деполяризацией. Токсическая передозировка заведомо деполяризующих препаратов, таких как эфир и адреналин, а также асфиксия и ишемия мозга вызывали на границе жизни крутое возрастание гиперполяризации.

Учитывая, что первая гиперполяризационная фаза — начальная реакция умирания вызывается самыми различными способами умерщвления, следует думать о том, что она, как общая реакция, обусловлена единой и при том общей причиной, определяющей умирание. Следует думать, что эта гиперполяризация является продромической стадией развивающегося парабиоза. Это тем более вероятно, что на ближайшем отрезке времени (в пределах 1—10 мин.) гиперполяризация непосредственно переходит в деполяризацию — парабиоз.

Н. Е. Введенский, в работе 1903 г. «Возбуждение, торможение и наркоз» (1953), дает схему развития парабиоза. Сначала возникает слабая позитивность (в наших опытах не слабая, а значительная, до 10 мв), это — продромическая стадия, а затем развивается стойкая негативность, отвечающая развивающемуся парабиозу.

В фазе терминальной деполяризации лишь сердце продолжает уреженно и неритмично сокращаться, тогда как дыхание парализовано и полностью угнетена ЭЭГ. На 5—12-й мин. от начала развития этой второй фазы ЭКГ также становится изоэлектрической. Паралич дыхания и сердца, остановка кровообращения быстро приводят к дальнейшему выравниванию разности потенциалов до нуля. Вероятно это время и будет тем рубежом, когда обратимый паранекроз нервных клеток коры полушарий мозга переходит в необратимый их некроз.

В периоде глубокой деполяризации коры полушарий мозга, когда разность потенциалов становилась близкой к нулю, исследования Кршиванека, Буреша и Бурешовой (Křivánek, Bureš, Burešová, 1958) обнаружили в мозговой ткани снижение гликогена до 52%, глюкозы до 26%, креатинфосфата до неизмеримых величин с одновременным увеличением в 4 раза содержания молочной кислоты. Эти изменения авторы объясняют тем, что деполяризация вызывается истощением энергетических ресурсов. Если же асфиксия своевременно прекращается, то через 8—9 мин., с восстановлением дыхания наступает полная реполяризация коры полушарий и вместе с этим восстанавливается уровень креатинфосфата, тогда как содержание гликогена и глюкозы остается еще на низком уровне. На основании обнаруженной корреляции между ходом восстановления креатинфосфата и происходящей реполяризации, Буреш с сотрудниками предполагают, что восстановление электропозитивного потенциала во время оживления зависит от ресинтеза креатинфосфата и других макроэргических соединений, служащих источником энергии для активного переноса ионов через мембраны нервных клеток.

Если вторая фаза — терминальная деполяризация — является следствием истощения макроэргических фосфатных соединений, то первая продромическая фаза гиперполяризации может рассматриваться как

защитная реакция, вызываемая прогрессивно нарастающей асфиксией. В это время аноксия стимулирует процессы анаэробного распада макроэргических соединений. Избыточная энергия этих диссимиляторных процессов, повышая транспорт ионов через клеточные мембраны, и приводит к активной гиперполяризации — продромической фазе парабиоза.

### ВЫВОДЫ

1. Переход от жизни к смерти ведет к изменению поляризационного потенциала полушарий головного мозга. В первую фазу, независимо от исходного уровня поляризации, круто развивается гиперполяризация, которая так же круто переходит во вторую фазу — деполяризацию. Эти терминальные фазы стереотипны и развиваются вне зависимости от причины смерти.

2. Терминальную фазу гиперполяризации мы рассматриваем как активную продромическую фазу конечной деполяризации — углубляющегося парабиоза, переходящего в некроз.

### ЛИТЕРАТУРА

- Васильев Л. Л., Тр. Инст. по изуч. мозга им. В. М. Бехтерева, 5-8, Л., 1937.  
 Введенский Н. Е., Полн. собр. соч., 4, 155, 1953.  
 Январева И. Н., Вестн. ЛГУ, 9, серия биол., 2, 87, 1959.  
 Brooks C., J. C. Eccles, Journ. Neurophysiol., 10, 349, 1947.  
 Bureš J., O. Burešová, Pflüg. Arch. ges. Physiol., 264, 325, 1957; Journ. Neurophysiol., 23, 225, 1960.  
 Duda P., M. Ruščák, J. Zachar, Českosl. fislol., 7, 446, 1958.  
 Kolmodin G. M., C. R. Skoglund, Acta physiol. scand., 44, № 1, 11, 1958; 45, № 1, 1, 1959.  
 Křivánek J., J. Bureš, O. Burešová, Nature, 182, № 4652, 1799, 1958; Physiol. Bohemoslov., 8, 195, 1959.  
 Loeschke H. H., Pflüg. Arch. ges. Physiol., 262, 517, 1956.  
 Weinstein W., J. Kendig, S. Goldring, J. O'Leary, H. Lourie, Arch. Neurol., 4, 441, 1961.

Поступило 16 VI 1961

### POLARIZATION BRAIN POTENTIAL DURING DYING

By O. P. Minut-Sorokhtina, G. N. Sorokhtin and Y. B. Temper

From the Department of Physiology,  
 Medical Institute, Khabarovsk



К АНАЛИЗУ СКРЫТОГО ПЕРИОДА  
«ПРОИЗВОЛЬНОЙ» РЕАКЦИИ НА ЗВУКОВОЙ СИГНАЛ

Л. А. Чистович и Ю. А. Клаас

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

Несмотря на большое число работ, посвященных исследованию скрытых периодов произвольных реакций человека на внешние сигналы, вопрос о том, чем определяется величина скрытого периода, из каких задержек она складывается все еще остается открытым. Гипотеза, проверявшаяся в настоящей работе, возникла из попыток рассмотреть, какую информацию о реакции несет звуковой сигнал в некоторых типичных ситуациях и в каких физических свойствах сигнала может быть заключена эта информация.

Широко распространен эксперимент по определению скрытого периода так называемой простой моторной (психической) реакции. В этом эксперименте испытуемому заранее совершенно точно известно, какую реакцию он должен совершить. Единственная информация, переносимая сигналом, заключается в том, что он указывает момент, когда реакция должна быть осуществлена. Очевидно, что информация о моменте времени должна быть заключена в таких признаках сигнала, которые сами достаточно точно локализируются во времени. Такими признаками могут быть изменения сигнала, в частности, его появление или исчезновение. Естественно предположить, что для выделения этих признаков должны использоваться такие измерительные устройства (механизмы), которые не были бы инерционными, а напротив, реагировали бы на изменения сигнала и не реагировали при неизменяющемся сигнале (дифференцировали бы сигнал). Известно, что в слуховой системе действительно используются механизмы, обеспечивающие выделение моментов изменения сигнала, что электрофизиологически выражается в появлении on- и off-эффектов. Кажется логичным предположить, что с помощью этих on- и off-эффектов и передаются сведения о том, когда нужно реагировать.

Однако более распространена ситуация, когда сигнал указывает не только момент времени осуществления реакции, но и ее характер (структуру). В случае звукового сигнала сведения о характере реакции несомненно заключены в таких свойствах сигнала, как его спектр, основная частота, тональный или шумовой характер и т. д. Существенно, что для измерения этих свойств сигнала необходимо наблюдение его за какое-то время, т. е. должны использоваться такие измерительные механизмы, которые накапливают, интегрируют данные о сигнале во времени. Как показывают многочисленные психоакустические данные, такие механизмы несомненно существуют, слуховое накопление данных происходит в пределах 100—200 мсек. (Green, Birdsall, Tanner, 1957; Plomp, Bouman, 1959; Zwillocki, 1960; Лян Чжи-ань, Чистович, 1960, и др.)

Итак из чисто логических соображений приходится предположить, что сведения о том, «когда» и «как» нужно реагировать, должны быть заключены в разных физических признаках сигнала, для выделения которых должны использоваться разные измерительные механизмы. Как же тогда представить себе управление реакцией с помощью сигнала?

Гипотеза, возникшая у нас, состояла в том, что это управление является двойным. Включение (или изменение) звука, вызванный им on-эффект за-

дает момент времени пуска реакции, обеспечивает выработку опрашивающего (пускового) импульса, который, не являясь специфическим, поступает в «центры» (адреса) самых различных реакций. Частота, спектр, интенсивность и другие свойства сигнала управляют возбудимостью «центров» реакций, делают более вероятными одни реакции и менее вероятными другие.

Первый вопрос, который мы поставили, пытаясь экспериментально проверить эту гипотезу, заключается в следующем. Если, согласно гипотезе, момент пуска реакции определяется включением звука, а характер реакции определяется данными о звуке, накопленными за определенный интервал времени, то сокращение длительности звука не должно изменять величины скрытого периода реакции, но должно изменять характер (структуру) реакции. В качестве примера, где задание звуком структуры реакции не вызывает никакого сомнения, нами была избрана реакция имитации. Исследовались характеристики быстрой имитации (Cherry, 1953; Saslow 1958; Чистович, Алякринский, Абульян, 1960) гласных, естественных и укороченных.

### МЕТОДИКА

Таблицы естественных гласных (у, о, а, э, ы, и), следующих в случайном порядке, общим объемом в 180 звуков, были записаны на магнитную пленку. Из этих таблиц путем перезаписи были получены вторичные таблицы гласных, укороченных до 100, 50 и 15 мсек. При перезаписи использовалось электромеханическое реле, управляемое началом звука и выключающее его через заданный интервал времени. Испытуемый слушал воспроизводимые на магнитофоне звуки и быстро их повторял. Создаваемые им звуки записывались на втором магнитофоне. Скрытый период имитации измерялся с помощью электросекундомера, включаемого началом исходного звука и выключаемого имитирующего звука. Для оценки характера имитирующих звуков, созданных испытуемыми, использовалась разборчивость звуков, измеренная на группе слушателей (10 человек).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опыты были поставлены на 2 испытуемых. Данные скрытых периодов приведены на рис. 1, из которого следует, что укорочение гласных не изменяет скрытых периодов имитации. Вместе с тем характер имитирующих сигналов значительно изменяется при укорочении исходных звуков. Об

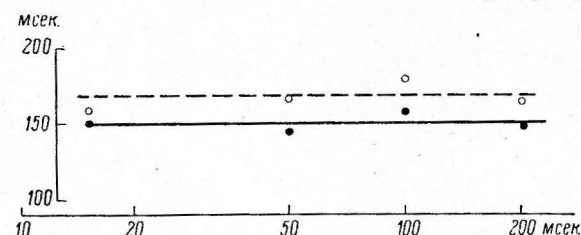


Рис. 1. Скрытые периоды реакций имитации гласных у 2 испытуемых.

По оси абсцисс — длительности исходных гласных; по оси ординат — средние величины скрытых периодов.

щих гласные, укороченные до 15 мсек.,

Итак, укорочение гласных не изменяет времени задержки (скрытого периода) реакции имитации, но изменяет характер (структуру) реакции. Как уже говорилось, такого результата следовало бы ожидать, если бы управление пуском реакции осуществлялось началом гласного (оп-эффектом). Однако здесь мы приходим к очень интересному вопросу. Очевидно, нереально предполагать, что оп-эффект сам по себе является пусковым импульсом реакции и что скрытый период — это просто пассивная задержка, связанная с проведением этого импульса по нервной системе и инерцией эффектора. Не говоря уже о том, что сами величины скрытого

этом говорит тот факт, что разборчивость звуков, созданных в ответ на укороченные гласные, является значительно меньшей, чем разборчивость звуков, созданных при имитации естественных гласных. Так, разборчивость (процент правильных распознаваний) звуков, имитирующих естественные гласные, составила 91 и 98%; разборчивость звуков, имитирующих естественные гласные, составила всего 47 и 65%.

периода слишком велики для пассивной задержки, такое поведение было бы просто нецелесообразным, так как получалось бы, что реакция пускается до того, как получены данные о том, какова должна быть реакция. Следовательно, приходится предполагать, что пусковым — опрашивающим импульсом реакции является не сам оп-эффект (начало звука), а некоторый вторичный импульс, задержанный от оп-эффекта на некоторую величину  $\tau$ .

Чрезвычайно интересно выяснить, какого порядка эта величина активной задержки  $\tau$ , какую долю от скрытого периода она составляет. Методика, которую мы использовали для исследования этого вопроса, может быть лучше понята с помощью рис. 2. Предположим, что активная задержка равна нулю и мы имеем дело только с пассивными задержками. Это значит, что начальный участок реакции будет иметь структуру, опре-

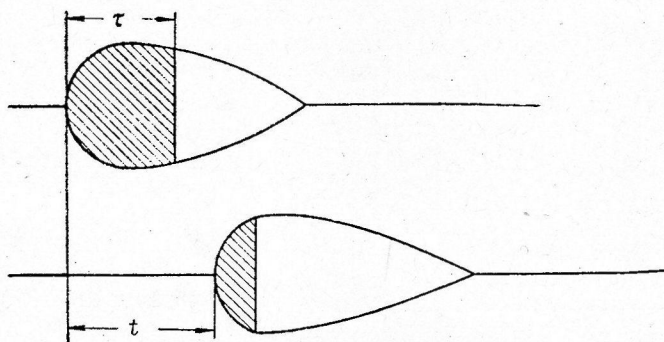


Рис. 2. Схематическое изображение исходного и имитирующего звуков.

$t$  — скрытый период;  $\tau$  — часть скрытого периода, соответствующая активной задержке.

деляющуюся только начальным участком сигнала. Следовательно, если мыотрежем от исходного сигнала все, кроме начального участка, то на начальный участок реакции это никак не повлияет — он останется таким же. Однако предположим, что активная задержка опрашивающего импульса равна  $\tau$ . Это означает, что структура реакции на начальном участке реакции будет зависеть от характеристики сигнала на отрезке от  $t_0$  до  $t_0 + \tau$  и не будет зависеть от характеристики сигнала на отрезке от  $t_0 + \tau$  до конца. Иначе говоря, отрезание конечного отрезка сигнала, в том случае, если отрезание происходит дальше точки  $t_0 + \tau$ , не повлияет на характеристику реакции на начальном участке. Таким образом, мы можем определить активную задержку опрашивающего импульса как ту максимальную длительность исходного укороченного сигнала, при которой структура начального отрезка реакции еще оказывается отличной от структуры начального отрезка реакции, возникшей в ответ на естественный сигнал.

Как уже говорилось, звуки, создаваемые испытуемым при имитации естественных и укороченных гласных, были записаны на магнитную пленку. Эти звуки были перезаписаны с укорочением их всех до стандартной длительности 40 мсек. Далее эти таблицы были прослушаны группой из 10 слушателей, и было вычислено количество принятой информации для каждой из таблиц (технику расчета см.: Miller, Nicely, 1955). Полученные данные приведены на рис. 3, из которого следует, что начальный участок имитирующего звука, созданного в ответ на исходные сигналы длительностью 15 и 50 мсек. существенно отличается от начального участка имитирующего звука, созданного в ответ на естественный гласный. Начальный участок реакции, имитирующей исходный звук, укороченный до 100 мсек., уже не отличается от начального участка реакции, имитирую-

щей естественный гласный. Следовательно, можно утверждать, что активная задержка пускового импульса имеет величину, несколько меньшую 100 мсек. Если мы вычтем эту величину из средней величины скрытого периода, то получим 50—60 мсек., что, вероятно, можно уже отнести за счет суммарных пассивных задержек.

Итак, опыты с имитацией дали результаты, соответствующие нашим предположениям о двойном механизме управления реакцией. Однако реакция имитации, поскольку нам известно, вообще никем подробно не исследовалась, а данные о реакциях в условиях ряда выборов говорят как будто бы против наших предположений.

Действительно, мы постулируем, что момент возникновения реакции определяется включением сигнала и, следовательно, не должен зависеть

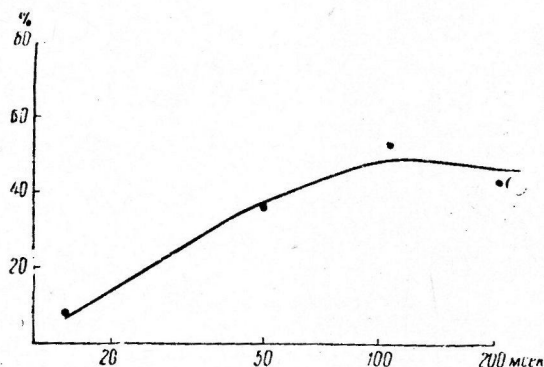


Рис. 3. Распознаваемость начальных участков имитирующих звуков в зависимости от длительности исходных имитируемых гласных.

По оси абсцисс — длительность исходных гласных; по оси ординат — процент принятой информации.

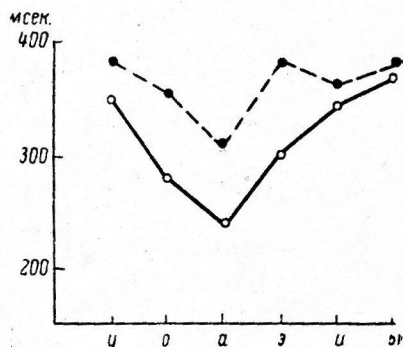


Рис. 4. Средние скрытые периоды буквенной записи различных естественных гласных у двух испытуемых.

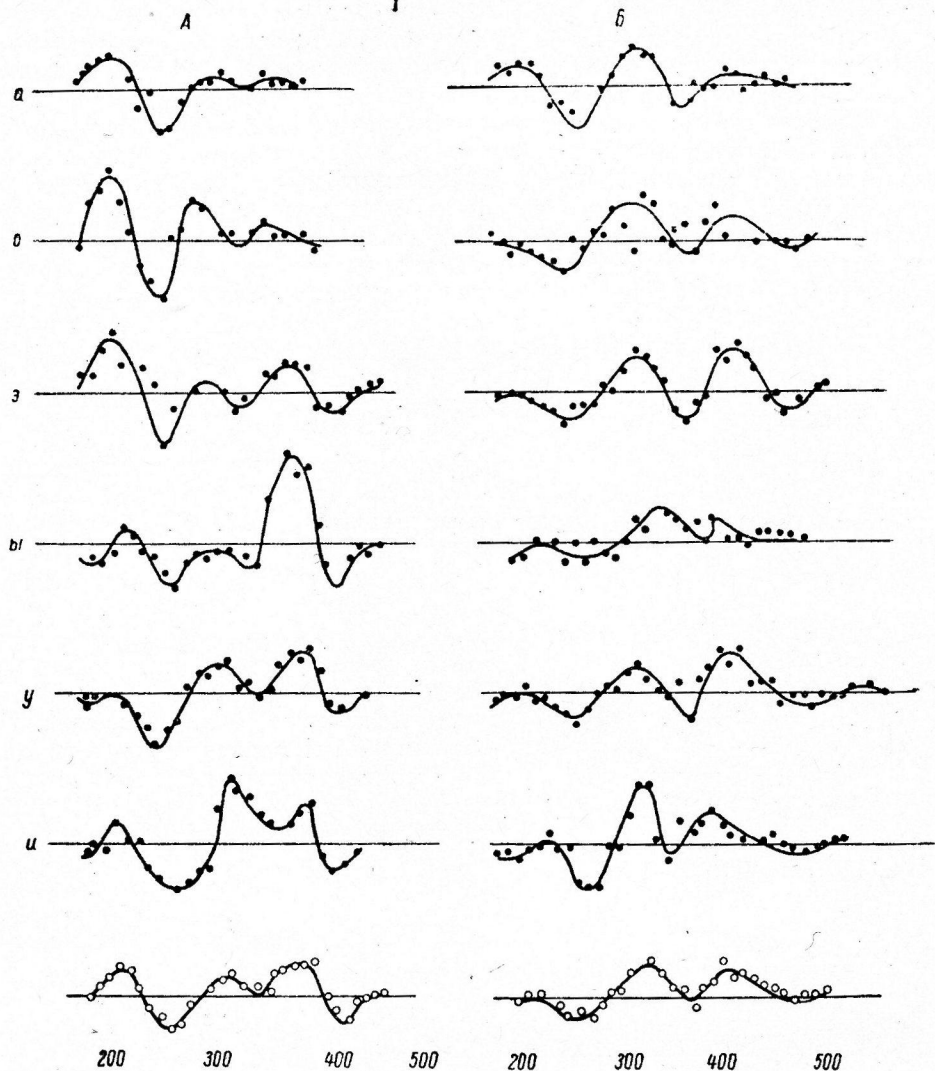
от всех других свойств сигнала и от той информации относительно характера реакций, которую несут эти свойства.

Это находится в противоречии с многочисленными данными о том, что скрытый период реакции очень сильно зависит от свойств сигнала и что он оказывается тем большим, чем меньше данных для выбора реакций передается сигналом (Bricker, 1955; Клаас 1957; Войтинский, 1958). Поэтому следующей нашей задачей являлось исследование скрытых периодов реакций в совершенно четкой ситуации выбора.

Были использованы те же самые гласные и те же самые 2 испытуемых; однако их задача заключалась теперь в том, чтобы как можно быстрее записывать букву, соответствующую слышимой гласной: измерялись скрытые периоды начала записи (Клаас, Чистович, Алекин, 1961). Опыты проводились с естественными гласными и с укороченными до 15 мсек. Каждый испытуемый записал по 1800 букв. Результаты показали, что в среднем скрытый период записи действительно зависит от характера гласной и от того, естественный он или укороченный. Из рис. 4 видно, что наименьшими у обоих испытуемых оказываются скрытые периоды для «а», наибольшими для «у» и «ы». При укорочении исходных гласных до 15 мсек. средняя величина скрытого периода записи возросла у одного испытуемого с 345 до 435 мсек., у другого — с 366 до 513 мсек. Таким образом, наши данные оказались такими, как следовало ожидать, исходя из литературных данных. Однако когда мы обратились к рассмотрению распределений скрытых периодов, то оказалось, что распределения являются сложными, имеют несколько вершин, отстоящих друг от друга примерно на одинаковые интервалы времени и находящихся на тех же самых местах вне зависимости от характера звука и от того, укороченный он или нет. Для того, чтобы выделить эту периодичность в кривых распределения, была применена следующая процедура. Кривые распределения были подвергнуты текущему усреднению с интервалом усреднения в 100 мсек. Полученные таким образом ординаты сглаженной кривой распределения были вычтены из ординат кривой исходного распределения. Иначе говоря, мы таким образом исключили медленные составляющие из кривых. Полученные кривые для разных гласных приведены на рис. 5.



I



II

А

Б

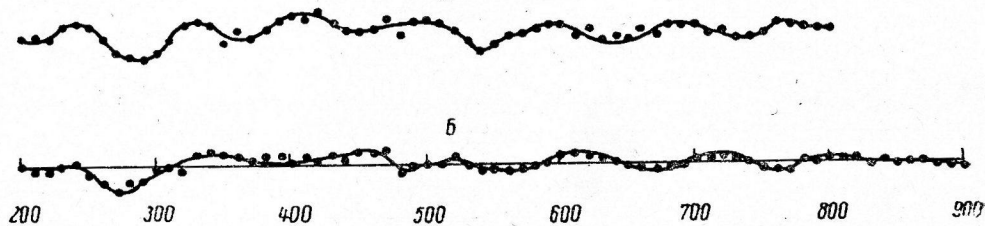


Рис. 5. Преобразованные кривые распределения скрытых периодов буквенной записи гласных у испытуемых А и Б.

I — естественные гласные а, о, э, ы, у, и; *сверху* — средние по всем гласным; II — гласные, укороченные до 15 мсек. (средние по всем гласным двух испытуемых); *цифры* — время (в мсек.).

Две особенности этих кривых являются существенными. Во-первых, одна и та же периодичность существует в случае разных гласных. Максимумы (или минимумы) повторяются через одни и те же интервалы времени, составляющие у одного испытуемого примерно 100 мсек., у другого 85 мсек. Во-вторых, положения максимумов и минимумов у всех гласных приходятся на одни и те же значения интервалов времени от начала сигнала. Это происходит несмотря на то, что скрытые периоды для разных гласных в среднем являются различными. Такие же периодичность и положение максимумов (и минимумов) при тех же значениях времени наблюдаются и в случае укороченных гласных (рис. 5, II). Таким образом, удлинение скрытого периода записи при укорочении гласного обус-

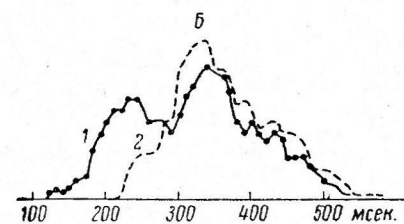
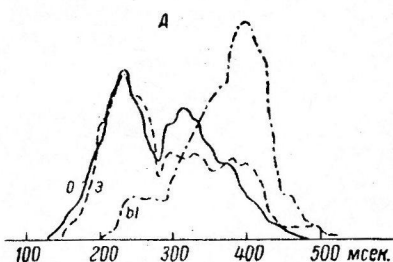


Рис. 6. Примеры исходных кривых распределения скрытых периодов записи гласных.

А — распределения для гласных о, э, и; Б — распределение для естественного (1) и укороченного (2) гласного «а».

ловливается тем, что, оставаясь на тех же самых местах по времени, максимумы в распределении изменяют свою выраженность. Ранние максимумы становятся меньше по величине (или исчезают), поздние максимумы возрастают (рис. 6, Б). Подобные отличия в распределении скрытых периодов были обнаружены также для разных гласных (рис. 6, А). Гласным с более короткими средними скрытыми периодами соответствуют распределения с более выраженными ранними максимумами.

Итак, мы обнаружили периодичность в распределении скрытых периодов с длительностью периода около 100 мсек. Такая же периодичность была уже описана ранее при исследовании двигательной реакции (Augenstein, 1955; Venables, 1960). Очевидно, она может возникнуть только за счет того, что в нервной системе имеется какой-то периодический процесс, который делает наиболее вероятным возникновение реакции в определенные моменты времени. Более того, если бы периодический процесс существовал, но не был бы синхронизирован с сигналом, то сигнал попадал бы

в случайную фазу цикла и не удалось бы обнаружить никакой периодичности в распределении однократных ответов. Следовательно, приходится считать, что какой-то признак сигнала синхронизирует этот периодический процесс, пускает его в ход. Таким синхронизирующим импульсом может быть, очевидно, только включение звука, оп-эффект, так как по остальным признакам разные гласные, естественные и укороченные, существенно отличаются друг от друга. Таким образом, мы опять возвращаемся к тем же предположениям, которые были высказаны вначале, а именно, что момент времени, когда может осуществляться реакция, задается включением сигнала, вызванным им оп-эффектом. Однако теперь мы можем это предположение расширить. Нам кажется правдоподобным, что существует следующая схема. Включение сигнала (оп-эффект) вызывает не один, а серию опрашивающих импульсов, которые могут пустить реакцию. По данным с имитацией мы пришли к выводу, что первый опросный импульс должен возникать с задержкой, немного меньшей 100 мсек. Интервалы между максимумами в распределениях скрытых периодов записей букв также оказались равными 100 и 85 мсек. Поэтому можно предположить, что включение сигнала вызывает просто серию импульсов с частотой порядка 10 гц. Так как дисперсия скрытых периодов на протяжении каждого интервала довольно велика, естественно думать, что это

реально (физически) не узкие импульсы, точно локализованные во времени, но волны. Эти опрашивающие импульсы попадают на вход элементов, обозначающих самые различные реакции (структуры реакций). Однако состояние этих элементов (их пороги) различно. Если пороги высоки, то реакция не возникает, если они низки, то реакция произойдет. Специальные свойства сигналов, такие как спектр, основная частота, громкость и т. д., как раз и регулируют эти пороги, понижают пороги для одних реакций и повышают для других.

Вероятно, что здесь и разыгрываются явления накопления информации во времени, суммация положительных и тормозных эффектов.

Предлагаемая гипотеза непрерывного учета поступающих данных с дискретным опросом о накопленной информации позволяет избежать противоречий, существующих между гипотезами непрерывного восприятия (Békésy, 1933; Munson, 1947; Zwislocki, 1960) и дискретного восприятия (Stroud, 1955; Broadbent, Ladefoged, 1959; Чистович, Иванова, 1960). Она позволяет также легко понять такое до сих пор не получившее рационального объяснения явление, как явление обратной маскировки (Макаров, 1949; Самойлова, 1956; Гольдбурт, 1959; Pickett, 1959).

Однако остается еще очень серьезное испытание, которое должна пройти эта гипотеза. Необходимо выяснить, в какой мере она пригодна для описания процесса распознавания сигналов, быстро сменяющих друг друга — непрерывного речевого потока.

#### ВЫВОДЫ

1. Укорочение гласных не изменяет скрытых периодов имитации их и существенно изменяет характер звуков, создаваемых при имитации.

2. Начальный участок звука, создаваемого при имитации, определяется характеристиками исходного сигнала на интервале порядка 100 мсек. Это говорит о том, что примерно 100 мсек. из скрытого периода имитации составляет активная задержка и только 50—60 мсек. — суммарные, пассивные задержки проведения и инерции эффектора.

3. Кривые распределения скрытых периодов буквенной записи обнаруживают периодичность с максимумами, разделенными на 85—100 мсек. Положение максимумов по оси времени не зависит от характера звука, относительные амплитуды максимумов (и соответственно средние величины опросных периодов) отчетливо зависят от характера звука. Укорочение звуков приводит к уменьшению амплитуд первых максимумов и увеличению амплитуд (или появлению) более поздних максимумов.

4. Полученные данные позволяют высказать гипотезу о двойном управлении реакцией. Начало сигнала (оп-эффект) вызывает серию опрашивающих (пусковых) импульсов с частотой порядка 10 гц, поступающих в «центры» многих реакций. Спектральные и другие признаки звука изменяют возбуждение «центров» реакций, избирательно повышая вероятность возникновения определенной реакции.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Войтинский Е. Я. Исследование точности абсолютного различения частоты звуковых сигналов у человека. Дисс. Л., 1958.  
 Гольдбурт С. Н., Пробл. физиол. акустики, 4, 56, 1959.  
 Клаас Ю. А., Тр. Инст. физиол. им. Павлова, 6, 260, 1957.  
 Лян Чжи-ань, Л. А. Чистович, Акустич. журн., 6, № 1, 81, 1960.  
 Макаров П. О., ДАН СССР, 66, № 4, 753, 1949.  
 Самойлова И. К., Биофизика, 1, № 1, 79, 1956.  
 Чистович Л. А., В. А. Алякринский, В. А. Абульян, Вопр. психол., 6, № 1, 114, 1960.  
 Чистович Л. А., В. А. Иванова, Физиол. журн. СССР, 46, № 1, 20, 1960.  
 Augenstein L. G., Information theory in psychology, 208, 1955.  
 Békésy G., Ann. Physiol., 16, 844, 1933.

- Bricker P. D., Information theory in psychology, 350, 1955.  
Broadbent D. E., P. Ladefoged, Journ. Acoust. Soc. Am., 31, № 11  
1539, 1959.  
Cherry C., Journ. Acoust. Soc. Am., 25, № 5, 975, 1953.  
Green D. M., T. G. Birdsall, W. R. Tanner, Journ. Acoust. Soc. Am.  
29, 523, 1957.  
Miller C. A., P. E. Nicely, Journ. Acoust. Soc. Am., 27, 338, 1955.  
Munson W. A., Journ. Acoust. Soc. Am., 19, 584, 1947.  
Pickett J. M., Journ. Acoust. Soc. Am., 31, 1613, 1959.  
Plomp R., M. A. Bouman, Journ. Acoust. Soc. Am., 31, 749, 1959.  
Sasluw M. G., Quart. Rep. Lab. Electron. M. J. T., 143, July, 1958.  
Stroud J. M., Information theory in psychology, 174, 1955.  
Venable P. H., Brit. Journ. Psychol., 51, 37, 1960.  
Zwislocki J., Journ. Acoust. Soc. Am., 32, 1046, 1960.

Поступило 11 IX 1961

---

CONTRIBUTION TO THE ANALYSIS OF LATENCY IN THE VOLUNTARY  
RESPONSE TO AN ACOUSTIC SIGNAL

By *L. A. Chistovich* and *Y. A. Klaas*  
From the I. P. Pavlov Institute of Physiology, Leningrad

---



## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФОНОВОЙ РИТМИКИ И ВЫЗВАННОЙ АКТИВНОСТИ ОДИНОЧНЫХ СПИНАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

А. И. Шаповалов

Кафедра фармакологии 1-го Медицинского института им. И. П. Павлова, Ленинград

В ряде работ, проведенных с помощью внутриклеточного отведения электрических потенциалов показано, что фоновая ритмическая активность нейронов спинного мозга может изменяться под влиянием афферентного раздражения (Kolmodin, Skoglund, 1958; Hunt, Kuno, 1959; Костюк, 1958; Костюк, Семенютин, 1961; Шаповалов, 1961б) или при искусственном изменении поляризации клетки (Костюк, Сорокина, Шаповалов, 1959; Костюк, Семенютин, 1961). Дальнейшее изучение взаимодействия спонтанной и вызванной активности нейрона представляет значительный интерес, так как несомненно, что такое взаимодействие играет большую роль в деятельности нейронов различных отделов нервной системы (Гранит, 1957).

## МЕТОДИКА

Опыты ставились на кошках, наркотизированных нембуталом (30—50 мг/кг) или децеребрированных на уровне задних бугров четверохолмия. В некоторых случаях животные обездвиживались диплацином (3—5 мг/кг) и подключались на искусственное дыхание.

Отведение потенциалов одиночных нейронов спинного мозга и их поляризация осуществлялись внутриклеточно. Микроэлектродная техника, применяемая в настоящем исследовании, уже описана ранее (Шаповалов, 1960а и 1960б; Костюк, Шаповалов, 1960а и 1960б; Шаповалов, 1961б). Следует подчеркнуть, что из-за связи между каналами внутриклеточного микроэлектрода, величина отклонения под влиянием электрического тока на осциллограммах, в значительной степени зависела от сопротивления электрода.

Опыты были поставлены на 26 кошках; всего было исследовано 129 отдельных нейронов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Влияние на фоновую ритмику изменения поляризации клетки. Электрический ток выходящего из клетки или входящего в нее направления, пропускаемый через клеточную мембрану с помощью двухканальных внутриклеточных микроэлектродов, вызывал изменения фоновой ритмики двигательных и вставочных нейронов, которые были аналогичны сдвигам, наблюдаемым при деполяризации или гиперполяризации под влиянием афферентного раздражения. Ток выходящего из клетки направления вызывал учащение ритмических разрядов, а противоположно направленный ток сопровождался их урежением (рис. 1), вплоть до полной остановки автоматической ритмики. Отмеченные изменения регистрировались уже при весьма низких величинах поляризующего тока. Так, для учащения фоновой ритмики мотонейрона, как правило, был достаточен деполяризующий ток порядка  $1.5-2 \cdot 10^{-9}$  а, что составляло значительно меньшую величину, чем та, которая была необходима для вызова одиночного или множественного разряда молчащей клетки. В последнем случае требовался ток силой  $6-10 \cdot 10^{-9}$  а. Промежуточные нейроны, как правило, были более чув-

ствительны к поляризующему току, чем двигательные нейроны: В общем же чувствительность различных клеточных элементов спинного мозга к поляризующему току была подвержена значительным колебаниям. Наиболее отчетливые изменения фоновой активности наблюдались в нейронах с хорошо выраженными препотенциалами — локальными деполяризационными потенциалами, предшествующими пиковым разрядам (рис. 1, 1 и 2).

В некоторых случаях увеличение поляризующего тока вплоть до величины пороговой для вызова распространяющегося разряда, не

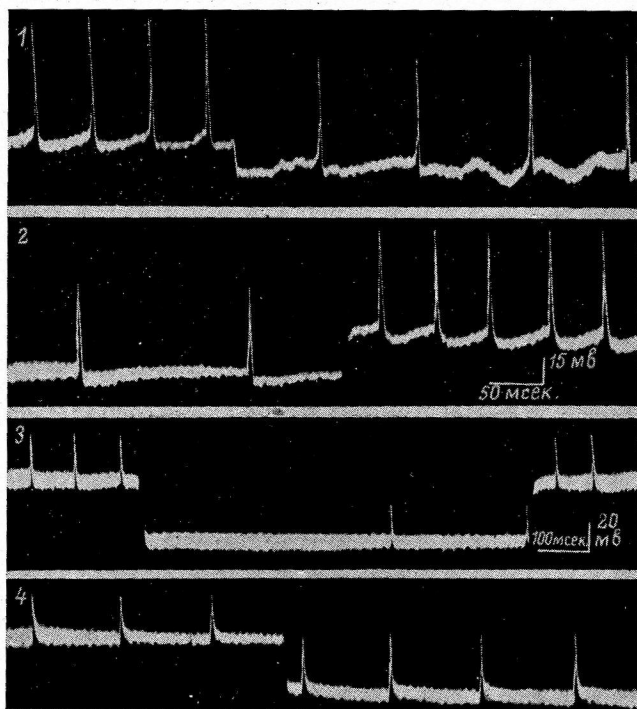


Рис. 1. Изменение фоновой ритмики под влиянием поляризующего тока.

1, 2 — клетки с хорошо выраженными препотенциалами; 3, 4 — клетки с отсутствием препотенциалов.

изменяло собственного ритма клетки. Не оказывала эффекта на частоту ритмики также гиперполяризация клеточной мембраны (рис. 1, 4). Вместе с тем амплитуда ритмических пиков заметно изменялась, что свидетельствует о том, что поляризующий ток попадает в клетку. Такие элементы отличались, как это уже было отмечено в работе П. Г. Костюка и И. П. Семенютина (1961), отсутствием препотенциалов перед ритмическими пиками. Последнее обстоятельство, вероятно, объясняется значительным расстоянием между местом введения микроэлектрода и зоной ритмоводителя клетки, вследствие чего препотенциалы, возникающие возле зоны ритмоводителя, не достигают области микроэлектрода, а изменение поляризации клетки, осуществляемое через внутриклеточный микроэлектрод, не достигает зоны ритмоводителя. Такие условия могут возникнуть, например, если микроэлектрод вводился в аксон ритмически активной клетки.

Необходимо отметить, однако, что в некоторых случаях частота фоновой ритмики элементов спинного мозга могла изменяться и при отсутствии у них заметных препотенциалов (рис. 1, 3). Это обстоятельство указывает на то, что поляризующий ток может модулировать ритмику клетки даже в тех случаях, когда поляризующий микроэлектрод находится на

значительном расстоянии от места возникновения ритмических разрядов. Следовательно, получаемый при поляризации эффект зависит не только от расстояния между микроэлектродом и ритмоводителем, но и от таких меняющихся от случая к случаю условий, как размеры нейрона, возбудимость его мембраны, попадание электрода в тело клетки или один из ее отростков. Поскольку точное место попадания микроэлектрода в клетку остается неизвестным (о нем можно судить лишь по косвенным признакам), распределение потенциала на клеточной мембране также не может быть определено и, вероятно, подвержено изменениям в каждом отдельном случае.

Хотя чувствительность различных нейронов к поляризующему току была неодинакова, в одной и той же клетке, подвергнутой разной по силе и направлению поляризации, обнаруживалась прямая зависимость между частотой ритмики и силой поляризующего тока (рис. 3, А).

При использовании тока достаточной силы и длительности ритмическая активность, сходная со спонтанной, могла быть вызвана и в молчащих нейронах (рис. 2). Как уже было отмечено ранее (Костюк, Шаповалов, 1960б), особую склонность к ритмическим ответам на толчки деполяризующего тока проявляли промежуточные нейроны. Однако толчки тока большой длительности (свыше 50—70 мсек.) вызывали в ряде случаев ритмические разряды и в двигательных нейронах. При нанесении толчков тока, вызывающего деполяризацию, в виде ритмических серий, последовательные ответы нередко изменялись в ходе раздражения. Изменения происходили как в сторону увеличения числа пиков в ответ на каждый толчок, так и в сторону их уменьшения (рис. 2, Б). Последний эффект наблюдался значительно чаще. Аналогичные данные были уже получены на мышечных клетках (Шаповалов, 1961а). Изменения множественных ответов при нанесении ритмических толчков деполяризации были связаны с изменением величины или скорости нарастания локальных препотенциалов, предшествующих пиковым разрядам. Ритмическая активность и множественные разряды возникали при выключении тока, гиперполяризующего клетку.

Способность нейронов проявлять ритмические колебания под влиянием электрического тока, пропускаемого через мембрану, в значитель-

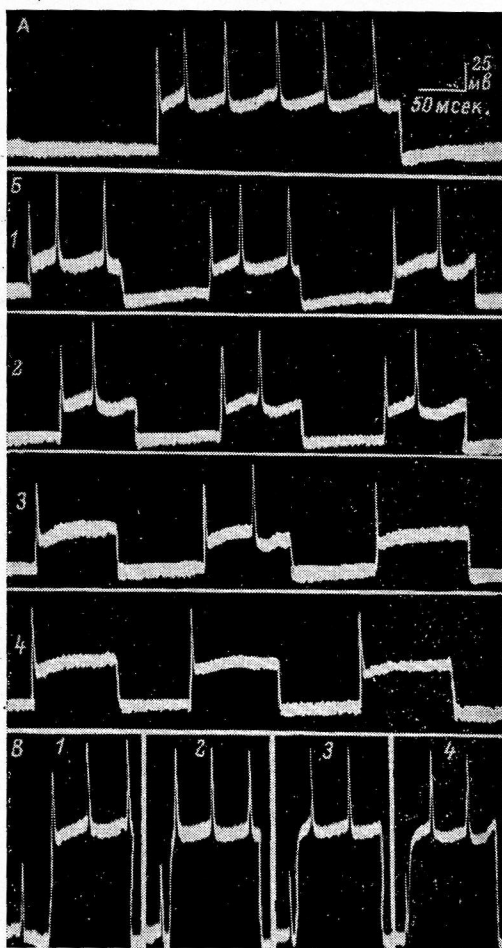


Рис. 2. Ответы молчащих (А и Б) и ритмически активных мотонейронов (В) на толчки деполяризующего тока.

А — ритмическая активность, вызываемая длительной деполяризацией; Б (1—4) — непрерывная запись ответов одной и той же клетки; В — ответы другого нейрона. Расстояние между спонтанным ниском и толчком деполяризации уменьшается от 1 до 4.

ной степени зависела от глубины наркоза. Легче всего ритмическая активность вызывалась у ненаркотизированных животных. По мере увеличения количества вводимого нембутала способность к ритмической деятельности падала.

В тех случаях, когда толчки тока, вызывающего деполяризацию, наносились на уже ритмически активную клетку, требовалась меньшая сила тока для вызова множественного ответа, чем в случае молчащей клетки.

В клетках с уже имеющейся фоновой активностью обнаруживалась характерная зависимость между величиной латентного периода первого

пика, возникающего на каждом толчке тока деполяризации, и расстоянием между началом деполяризации и предшествующим ему спонтанным пиком. По мере укорочения интервала между спонтанным пиком и толчком тока деполяризации, латентный период первого вызванного пика заметно удлинялся (рис. 2, В). Рассмотрение приведенных на рис. 2 осциллограмм показывает, что удлинение латентного периода не связано с попаданием деполяризующего толчка в различные уровни естественной поляризации клетки, так как в примерах с наиболее удлиненным латентным периодом толчки наносились как раз в те моменты, когда уровень мембранного потенциала был даже несколько снижен по сравнению с ответом, имеющим самый короткий латентный период. Следовательно, отмеченное удлинение латентного периода следует отнести за счет рефрактерности, остающейся после себя спонтанным пиком. Увеличение латентного периода сопровождается замедлением скорости нарастания препотенциала первого вызванного деполяризацией пика. Таким образом, скорость развития препотенциала может зависеть не только от величины вызывающей его деполяризации клетки, но и от состояния возбудимости последней. Следует отметить, что зависимость латентного периода, вызванного толчком деполяризации пика, от расстояния между ним и предшествующим спонтанным разрядом была заметна только при условии, что это расстояние было сравнительно небольшим. Если спонтанный пик был отставлен от толчка тока деполяризации более чем на 5—10 мсек., то дальнейшее увеличение интервала уже не сказывалось на латентном периоде. Поэтому при тех частотах, которые наиболее часто регистрируются в ритмически активных клетках (10—50 в 1 сек.) рефрактерный период оказывает сравнительно небольшое влияние на течение спонтанной ритмики и характер ее взаимодействия с вызванными потенциалами. Весьма показательно, что интервал между первым и остальными пиками, возникающими на вершине толчка тока деполяризации, вообще практически не изменяется, несмотря на колебание латентного периода появления первого пика.

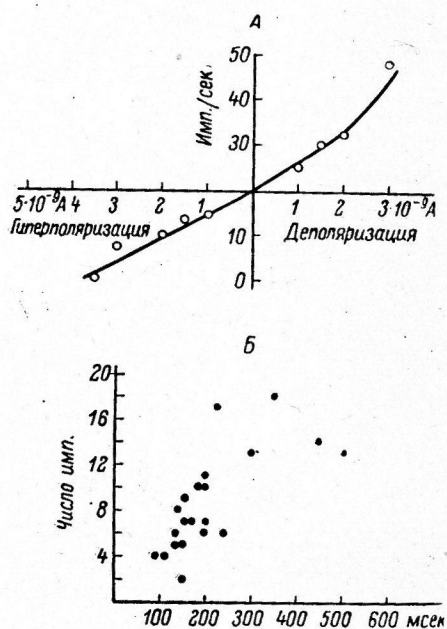


Рис. 3. Зависимость частоты ритмической активности нейрона от силы поляризующего тока (А) и зависимость длительности задержки спонтанной активности от числа антидромных импульсов (Б).

А: по оси абсцисс — сила поляризующего тока; по оси ординат — частота фоновой ритмики.  
Б: по оси абсцисс — длительность задержки фоновой ритмики; по оси ординат — число антидромных импульсов.



Взаимодействие фоновой активности и вызванных пиковых потенциалов. Сходство между ритмической активностью, вызываемой пропусканием деполяризующего тока, и естественной фоновой активностью нейрона заставляет предположить, что причиной возникновения и поддержания ритмики являются локальные процессы деполяризации, возникающие в каких-то участках клетки. Для исследования такой возможности целесообразно рассмотреть взаимодействие фоновой активности с вызванными пиковыми потенциалами.

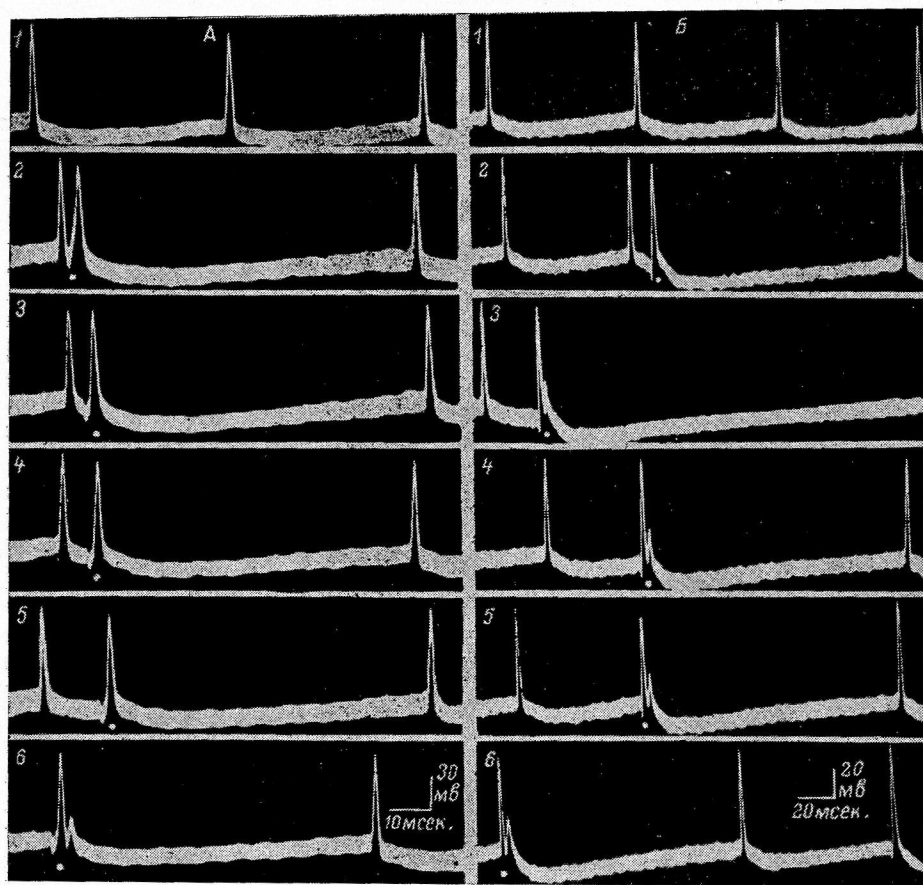


Рис. 4. Взаимодействие фоновой ритмики и антидромных пиковых потенциалов.

А (1—6) и Б (1—6) — запись потенциалов двух отдельных нейронов; точками отмечены антидромные ответы.

Наиболее подходящим способом для этих целей является антидромная активация клетки, так как антидромные пиковые потенциалы возникают без участия возбуждающих постсинаптических потенциалов. Поэтому взаимодействие фоновой активности и вызванных пиковых потенциалов изучалось на двигательных клетках спинного мозга.

Антидромные потенциалы, приходящие к ритмически активной клетке, вызывали заметное нарушение спонтанного ритма. Наибольшие изменения наблюдались при ритмическом антидромном раздражении. Серия антидромных пиков, приходящая в ритмически активную клетку, вызывала прекращение спонтанной ритмики во время раздражения и следовую задержку спонтанного ритма, длящуюся некоторое время после прекращения раздражения. Длительность задержки была различной в разных нейро-

нах при одной и той же длительности и частоте раздражения и была подвержена колебаниям даже при повторном раздражении одного и того же нейрона. С другой стороны, нередко можно было наблюдать, что разное количество антидромных импульсов вызывало примерно одинаковой длительности задержку ритмической активности (рис. 5, 4, 5). Тем не менее в тех нейронах, которые проявляли стойкую, мало изменяющуюся по частоте ритмическую активность в течение длительного времени, можно

было обнаружить тенденцию следовой задержки ритмики по мере увеличения числа пиков, составляющих каждую серию антидромного раздражения (рис. 3, Б). Заметные нарушения спонтанного ритма вызывались также однократным антидромным разрядом. Интервал между антидромным и следующим за ним спонтанным пиком обычно превышал расстояние между двумя спонтанными потенциалами, хотя в некоторых случаях наблюдалось примерно равенство этих двух величин. В некоторых клетках расстояние между антидромным и следующим за ним пиком оставалось примерно постоянным при изменении интервала между спонтанным и следующим за ним антидромным пиком (рис. 4, А). В других нейронах этот интервал заметным образом влиял на скорость возникновения последующего спонтанного пика (рис. 4, Б). По-видимому, отмеченная вариативность зависит от величины следовой поляризации после антидромного пика и различного уровня поляризации клетки в момент прихода антидромно-

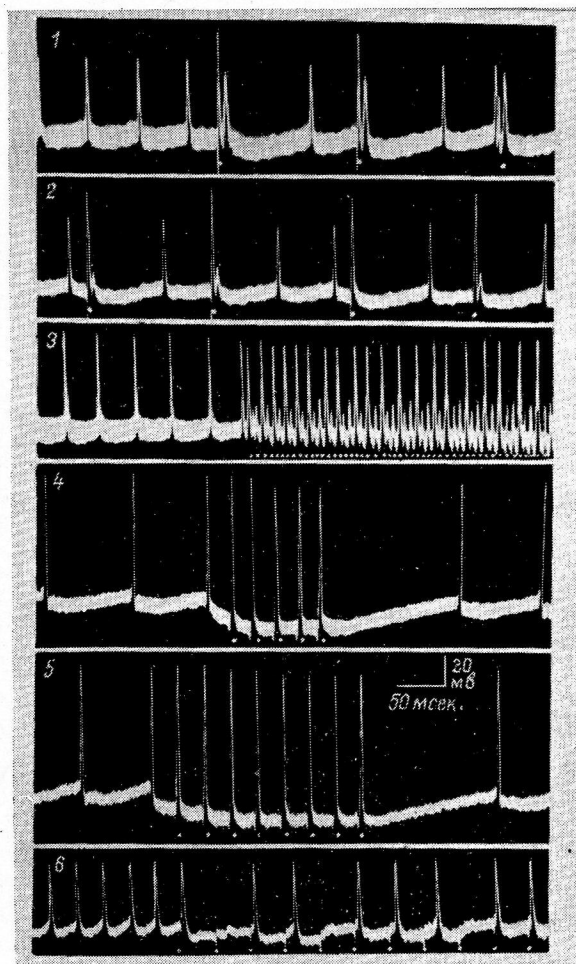


Рис. 5. Взаимодействие фоновой ритмики и вызванной активности.

1—5 — при антидромном раздражении; 6 — при ортодромном раздражении. Точки — частота стимуляции.

го потенциала, который в свою очередь влияет на процесс реполяризации после пика (Экклс, 1959).

В отличие от данных, полученных Филиппсом (Phillips, 1956, 1961) на пирамидных клетках коры, следовая реполяризация после спонтанного пика была нередко меньше реполяризации после антидромного ответа (рис. 4). Вследствие этого при повторном антидромном раздражении мембранный потенциал клетки заметно увеличивался и держался во время стимуляции на несколько милливольт выше наибольшего уровня поляризации вне раздражения (рис. 5, 4, 5). Способность антидромных импульсов вызывать более интенсивную гиперполяризацию может объясняться участием в этом процессе тормозных вставочных нейронов типа

клеток Реншоу, активируемых при возбуждении аксонных коллатералей (Экклс, 1959). Конечно, тормозные вставочные нейроны должны возбуждаться при всех способах активирования мотонейрона, приводящих к возникновению пика, в том числе и при его спонтанных разрядах. Тем не менее при раздражении передних корешков количество возбужденных тормозных вставочных нейронов может быть значительно большим, чем при фоновой активности одного мотонейрона. В пользу участия тормозящих вставочных нейронов говорит также то обстоятельство, что реполяризация после пиков наступает с известной задержкой. Поэтому, если антидромный пик приходит в клетку примерно в то время, когда она близка к критическому уровню для генерации спонтанного пика, спонтанный разряд возникает сразу же после антидромного, и лишь после этого развивается интенсивная гиперполяризация (рис. 5, 1 и 2). Спонтанные пики, возникающие в таких условиях, бывают сильно уменьшены вследствие рефлексорности, оставляемой антидромным разрядом.

Важно отметить, что как антидромные, так и спонтанные пиковые потенциалы обычно изменяют амплитуду по правилу «все или ничего» при уменьшении интервала между двумя пиками, обнаруживая два компонента, которые можно рассматривать как пики начального сегмента и сома-дендритической мембраны (Araki, Otani, Furukawa, 1953; Frank, Fuortes, Becker, 1957; Экклс, 1959). Амплитуда обоих компонентов пикового потенциала чаще всего бывает одинаковой при их антидромном и спонтанном возникновении. Следовательно, можно думать, что, по крайней мере в таких случаях, механизм возникновения спонтанных пиков не имеет принципиального отличия от механизма генерации пика при синаптическом антидромном или прямом раздражении.

Лишь в некоторых случаях амплитуда антидромных пиковых потенциалов заметно отличалась от амплитуды спонтанных пиков (рис. 5, 1, 2). Вместе с тем в подобных случаях амплитуда разрядов могла изменяться градуально при уменьшении интервала между пиками. Эти данные можно интерпретировать как указание на то, что пиковые потенциалы, генерируемые спонтанно и в результате антидромного раздражения, могут возникать в различных участках клеточной мембраны на разном расстоянии от отводящего микроэлектрода. Любопытно отметить, что такое же различие в амплитуде ритмических и антидромных пиков иногда наблюдалось в нейронах, в которых ритмическая активность вызывалась искусственной деполяризацией. По-видимому, в некоторых случаях в мотонейроне могут создаваться условия, способствующие возникновению пика не в одной постоянной низкопороговой зоне — области аксонного холмика, а и в других участках мембраны, порог которых сильно уменьшен. Подобные изменения были обнаружены, например, в хроматолизированных мотонейронах (Eccles, Libet, Jounq, 1958).

Результаты, полученные в опытах с антидромным раздражением спонтанно активных нейронов, совпадают с наблюдениями, сделанными при их ортодромной стимуляции, хотя в последнем случае картина усложняется наличием постинаптических потенциалов. Подвергая клетку ортодромному раздражению, можно полностью заменить ее спонтанный ритм вызванными пиками (рис. 5, 6).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные о влиянии на фоновую ритмику нейрона поляризационных изменений его мембраны и вызванных пиковых потенциалов позволяют предположить, что фактором, вызывающим ритмическую активность, являются медленные процессы деполяризации, которые, возникнув в определенных участках нейрона, играющих роль ритмоводителя, оказывают на клетку электротоническое воздействие. Электротоническая деполяризация нейрона, проявляющаяся в виде препотенциалов, при достиже-



нии критического уровня ведет к генерации пика. Тот факт, что антидромные импульсы вызывают нарушение спонтанного ритма, является веским доказательством в пользу того, что процесс, ответственный за развитие ритмической активности, находится в самом нейроне. Поэтому фоновая активность, наблюдаемая в наших опытах, не может быть объяснена повторной активацией нейрона в результате циркуляции возбуждения по замкнутым цепям вставочных нейронов, как это предполагал Лоренте де Но (Lorente de No, 1938). Вместе с тем фоновая ритмика, конечно, может модулироваться импульсами, приходящими от других нейронов. Интересно, что в некоторых случаях генерация спонтанного импульса может происходить не обычным путем — сначала в области аксонного холмика, с последующим распространением на тело клетки, но и в других участках нейрона. Данные о возможности существования в клетке одновременно нескольких очагов, способных к генерации пика, были получены на примере нейронов беспозвоночных (Bullock, Terzuolo, 1957). По мнению Бэлок (Bullock, 1959), такие нейроны могут встречаться и в ц.н.с. млекопитающих. При одновременном функционировании в клетке нескольких ритмоводителей и зон генерации пика взаимодействие между ними может быть очень сложным.

Предлагаемое здесь объяснение механизма генерации спонтанной активности нейрона не дает ответа на вопрос, что является причиной возникновения в клетке зоны ритмоводителя, или «генераторного потенциала». Нам кажется, что существенным моментом, способствующим возникновению ритмики, является снижение возбудимости мембраны. В пользу этого говорит частичное или полное угнетение фоновой активности веществами с угнетающим типом действия. Условия, снижающие возбудимость нейтральной мембраны, например, уменьшение концентрации ионов кальция, способствуют возникновению ритмических колебаний в мотонейронах жабы (Washizu, 1960) и кошки (Curtis, Perrin, Watkins, 1960). Известно, что автоматическая активность возникает и в других возбудимых элементах, помещенных в среду с уменьшенным количеством ионов кальция.

Если исходить из предположения, что возникновение ритмической активности спинальных нейронов имеет принципиальное сходство с механизмом ритмической активности других нейронов, мышечных и нервных волокон, то интересно сравнить данные о взаимодействии спонтанной и вызванной активности, полученные на разных объектах. Также как и в мышечных и нервных клетках (Костюк, Шаповалов, 1960a; Strumwasser, Rosenthal, 1960), изменение поляризации спинальных нейронов приводило к закономерным изменениям частоты фонового ритма. Такая же прямая зависимость (рис. 3, А) между частотой ритмики и силой поляризующего тока была обнаружена Фуортсом (Fuortes, 1958) на экспериментальной рецепторной клетке краба. Способность нейрона реагировать изменением частоты ритмики при значительно меньшей силе тока, чем та, которая необходима для генерации разряда при прямом раздражении, вероятно, имеет большое значение в деятельности нейрона, так как именно благодаря этому свойству подпороговые воздействия способны модулировать его активность. По мнению Бэлок и Диеке (Bullock, Diecke, 1956), высокая чувствительность рецепторов к окружающим воздействиям обеспечивается за счет существования в них спонтанной ритмической активности.

Антидромные импульсы, приходящие в мотонейрон, задерживают развитие очередного цикла спонтанной активности. Такие же данные были получены на рецепторе растяжения рака (Eyzaguirre, Kuffler, 1955) и спонтанно активных мышечных клеток (Шаповалов, 1961b). Этот эффект объясняется интенсивной реполяризацией, возникающей после антидромного пика, вследствие чего скорость нарастания очередного препотенциала замедляется. В настоящее время трудно сделать окончательное заключение, распространяется ли пиковый потенциал на зону ритмоводителя, с которой связано развитие генераторного потенциала, или он проникает в эту зону только частично, электротонически. Принимая во внимание, что следовая гиперполяризация



после антидромного пика в мотонейроне почти всегда бывает больше следовой реполяризации после спонтанного пика и учитывая возможную роль активирования тормозных нейронов в этом процессе, следует предполагать, что одиночный пиковый потенциал лишь частично проникает в зону ритмоводителя. Возможно, это связано с тем, что эта зона локализуется в дендритах, где распространение пика затруднено вследствие морфологического строения последних (Chang, 1952), или эта зона может быть, по терминологии Грундфеста (Grundfest, 1957), электрически невозбудима. Следует отметить, что еще Экклс и Хофф (Eccles, Hoff, 1932) нашли, что антидромный импульс, прерывающий ритмическую активность мотонейронов, вызывает более длительную паузу, чем нормальный ритмический цикл. На основании этого факта они предположили, что активность ритмического центра угнетается более всего антидромным разрядом.

Серия вызванных пиковых потенциалов вызывает заметную задержку спонтанного ритма, причем его частота может некоторое время оставаться измененной после прекращения раздражения. Аналогичные данные были получены при внутриклеточном отведении от нейронов рецептора растяжения рака (Eyzaguirre, Kuffler, 1955), ганглиозных клеток аплизии (Fessard, Szabo, 1961) и мышечных волокон (Шаповалов, 1961б).

Таким образом, основные эффекты взаимодействия спонтанной и вызванной активности спинальных нейронов имеют большое сходство с данными, полученными на других клетках.

### ЛИТЕРАТУРА

- Гранит Р. Электрофизиологическое исследование рецепции. Изд. ИЛ, М., 1957.  
Костюк П. Г., ДАН СССР, 119, 1255, 1958.  
Костюк П. Г., И. П. Семенютин, Биофизика, 6, в. 4, 448, 1961.  
Костюк П. Г., З. П. Сорокина, А. И. Шаповалов. В кн.: Узловые вопросы цитологии, 74. Л., 1959.  
Костюк П. Г., А. И. Шаповалов, Биофизика, 5, в. 5, 586, 1960а; Бюлл. экспер. биол. и мед., 50, 9, 3, 1960б.  
Шаповалов А. И., Биофизика, 5, в. 1, 79, 1960а; Физиол. журн. СССР, 46, № 9, 1112, 1960б; 47, № 1, 89, 1961а; 47, № 9, 1182, 1961б.  
Экклс Д. Физиология нервных клеток. Изд. ИЛ, М., 1959.  
Araki T., T. Otani, T. Furukawa, Jap. Journ. Physiol., 3, 254, 1953.  
Bullock T. H., Science, 129, 997, 1959.  
Bullock T. H., F. P. J. Diecke, Journ. Physiol., 134, 47, 1956.  
Bullock T. H., C. A. Terzuolo, Journ. Physiol., 138, 341, 1957.  
Chang H. T., Cold Spr. Harb. Symposium quant. Biol., 17, 189, 1952.  
Curtis D. R., D. D. Perrin, J. C. Watkins, Journ. Neurochem., 6, 1, 1960.  
Eccles J. C., H. E. Hoff, Proc. Roy. Soc. B., 110, 483, 1932.  
Eccles J. C., B. Libet, R. R. Young, Journ. Physiol., 143, 11, 1958.  
Eyzaguirre C., S. W. Kuffler, Journ. Gen. Physiol., 39, 121, 1955.  
Fessard A., T. Szabo. Brain Mechanisms a. Learning, 353. Oxford, 1961.  
Frank K., M. G. F. Fuortes, M. Becker, Journ. Gen. Physiol., 40, 735, 1957.  
Fuortes M. G. F., Am. Journ. Ophthalmol., 46, 210, 1958.  
Grundfest H., Physiol. Rev., 37, 337, 1957.  
Hunt C. C., M. Kuno, Journ. Physiol., 147, 364, 1959.  
Kolmodin I. M., C. R. Scoglund, Acta Physiol. scand., 44, 11, 1958.  
Lorente de No R., Journ. Neurophysiol., 1, 207, 1938.  
Phillips C. L., Quart Journ. Exp. Physiol., 41, 58, 1956; Ciba Found. Symp.: The Nature of Sleep. London, 1961.  
Strumwasser F., S. Rosenthal, Am. Journ. Physiol., 198, 405, 1960.  
Washizu Y., Journ. Physiol. Soc. Japan, 22, 17, 1960.

Поступило 7 X 1961

### INTERACTION OF BACKGROUND RHYTHM AND EVOKED ACTIVITY OF SINGLE SPINAL NEURONES

By A. I. Shapovalov

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

ДВУХНЕЙРОННАЯ ВЕСТИБУЛО-МОТОРНАЯ  
РЕФЛЕКТОРНАЯ ДУГА

И. В. Орлов

Лаборатория интероцептивных условных рефлексов Института  
физиологии им. И. П. Павлова, Ленинград

Вопрос об элементарных вестибуло-окуломоторных рефлекторных дугах изучался Сентаготаи (Szentagothai, 1950), который на кошках показал, что каждый полукружный канал связан с определенной парой наружных глазных мышц трехнейронными дугами. Кроме того, в соответствующих условиях данный канал через посредство вставочных нейронов ретикулярной формации, т. е. по более сложным многонейронным путям, может быть связан с любой экстраокулярной мышцей.

Известно, что у некоторых животных, например у птиц, стимуляция лабиринтных рецепторов, в том числе и рецепторов полукружных каналов, вызывает движения не только глаз, но и головы. При определенных условиях этот эффект может проявиться в виде шейного нистагма, который у голубей, как это было показано еще Борнгардтом (1875), по своим свойствам соответствует главному нистагму. Это позволяет считать рефлекторные дуги между рецепторами полукружных каналов и шейными мышцами функционально аналогичными вестибуло-окуломоторным дугам. Движения головы голубя, в том числе и имеющие вестибулярное происхождение, обеспечиваются соответствующими группами мышц, в частности боковыми сгибателями шеи (*m. rectus capitis posticus major*).

Как было показано в предыдущей работе (Орлов, 1962), при ритмическом электрическом раздражении ампулы горизонтального полукружного канала в этих мышцах действительно возникают электрические реакции. Однако при биполярной электрической стимуляции ампулы значительную роль играет фактор суммации раздражений. В этом случае в реакцию, по-видимому, вовлекается не только сложный медуллярный комплекс вестибулярных и двигательных ядер, но и вышележащие структуры. Примененная в настоящей работе методика позволила избежать недостатков электрической стимуляции и дала возможность провести функциональный анализ вестибуло-моторных дуг голубей в условиях одиночного адекватного раздражения ампулярных рецепторов.

## МЕТОДИКА

Работа проводилась в остром эксперименте на голубях. Было поставлено 30 опытов. Птица фиксировалась в станке с головодержателем. Производилась фенестрация костной ампулы предварительно освобожденного от окружающих тканей горизонтального полукружного канала и препаровка боковых сгибателей шеи, с которых снимался электрический ответ на раздражение рецепторов полукружных каналов. Для механического раздражения рецепторов ампулы использовался укрепленный на микроманипуляторе пьезокристалл, к которому приклеивался легкий стержень с шариком на конце. С помощью микроманипулятора стержень подводился к отверстию в костной ампуле и слегка углублялся в него. Контакт стержня с перепончатой ампулой осуществлялся не непосредственно, а через слой перилимфы. При пропускании через пьезокристалл прямоугольных импульсов тока от электронного стимулятора (длительность импульсов — 0.02—0.1 мсек.) стержень двигался вперед и производил механическое сдавливание перепончатой ампулы, вызывая тем самым смещение столбика эндолимфы и адекватное раздражение купулы. Величина смещения пьезокристалла в этих опытах непосредственно не измерялась; сила раздражения могла быть оценена в вольтах выходного напряжения стимулятора. Вследствие высокой собственной частоты колебаний пьезокристалла форма даваемого им механического импульса в общем соответствовала прямоугольной форме подводимого тока с небольшими искажениями (Gray, Malcolm, 1951). Контроль показал, что слабый

звуковой щелчок, возникающий при прохождении тока через пьезокристалл, электрических реакций мышц не вызывал.

Для униполярных отведений электромиограмм с боковых сгибателей шеи использовались стальные игольчатые электроды (диаметр 0.2 мм). Относительный электрод фиксировался на коже головы. Электрические ответы мышц после усилителей переменного тока с полосой пропускания 10—10 000 гц фотографировались с экрана двухлучевого осциллографа ОК-21, имеющего ждущую развертку. Материалы обрабатывались статистически. В каждом опыте бралось  $n=10$ , затем, при отсутствии отрицательных отклонений, выводилось среднее из 5 опытов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

При механическом раздражении ампулярных рецепторов от боковых сгибателей шеи отводятся потенциалы действия. Энергетический порог реакции весьма низок (иногда 7—10 в при длительности импульсов 0.02—0.05 мсек.) и зависит от приложенного напряжения и глубины погружения

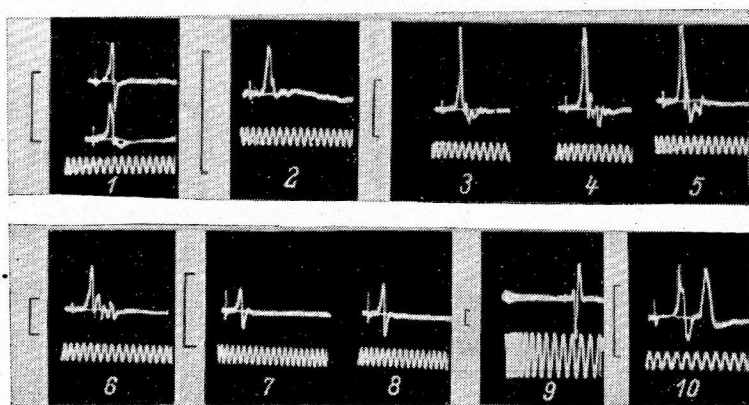


Рис. 1. Электрические ответы боковых сгибателей шеи голубя на механическое раздражение ампулярных рецепторов горизонтального полукружного канала.

1: верхняя кривая — реакция контралатеральной, нижняя — ипсилатеральной мышц. 2—10 — ответы контралатеральной мышцы. Отметка времени: на 1—8 и 10—1000 гц, на 9—350 гц. Калибровка усиления на всех осциллограммах — 500 мкв.

Остальные объяснения в тексте.

стимулирующего стержня внутрь костной ампулы. Оптимальной является ситуация, при которой стержень введенный в костную ампулу, не вызывает фоновых электрических реакций мышц из-за соприкосновения с перепончатой ампулой. С другой стороны, он должен находиться достаточно близко от перепончатой ампулы, чтобы можно было в широких пределах изменять силу раздражения. Указанный оптимум достигался путем перемещения раздражающей системы микроманипулятором. При этом задавался редкий ритм раздражений, и глубина погружения стержня контролировалась по электрическому ответу мышц на экране электронно-лучевой трубки.

Электрические ответы симметричных мышц (рис. 1, 1) имеют короткий и весьма стабильный скрытый период. В части опытов наблюдалась некоторая разница в величинах латентных периодов (для контралатерального ответа он был меньше, чем для ипсилатерального). В среднем величины латентных периодов для контралатерального и ипсилатерального ответов при надпороговых раздражениях составляли 2.28 и 2.48 мсек. при значениях  $m$ , равных соответственно 0.09 и 0.13. Это различие нельзя считать статистически достоверным, поскольку  $P > 0.1$ . При значительном увеличении силы раздражения латентный период укорачивался не более чем на 15—20%. Так как сколько-нибудь заметных различий в ипси-



и контралатеральных реакциях выявлено не было, то в дальнейшем мы специально их разделять не будем. Наибольшая величина ответов составляла примерно 3 мв, наименьшая — 100 мкв. Величина ответа, кроме силы раздражения и пространственного соотношения ампулы и стержня, зависела от длительности импульса. Наименьшая длительность импульса, вызывающая реакцию, составляла 0.02 мсек. (минимум шкалы длительностей для стимулятора ЭС-4М, использовавшегося в эксперименте).

Электрический ответ сгибателей шеи при надпороговых силах раздражения имел обычно вид быстрого синхронизированного монофазного пика небольшой (1.5—2.5 мсек.) продолжительности (рис. 1, 2). С увеличением силы раздражения на осциллограмме появлялся и второй компонент ответа — менее синхронизированные низкоамплитудные колебания потенциалов, иногда многофазные, с большим скрытым периодом. При дальнейшем усилении раздражения второй компонент увеличивался (рис. 1, 3—6).

В некоторых опытах наблюдались двухфазные пики (рис. 1, 7, 8), которые во всех остальных отношениях соответствовали монофазным.

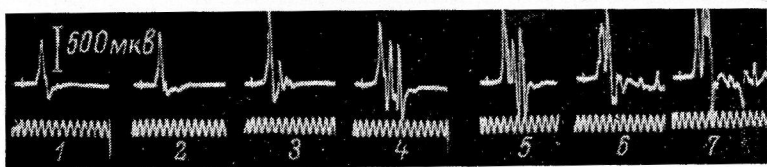


Рис. 2. Действие стрихнинного отравления на электрическую реакцию боковых сгибателей шеи голубя (контралатеральная мышца), возникающую при раздражении ампулярных рецепторов.

1 и 2 — ответы мышцы в нормальных условиях; 3—7 — то же в процессе развития стрихнинного отравления. Снимки сделаны соответственно через 1, 1.5, 2, 3, 3.5 мин. после введения стрихнина (отметка времени — 1000 гц).

Монофазность или двухфазность первого компонента зависела, очевидно, от положения отводящего (активного) электрода, который в разных опытах мог контактировать с разным количеством мышечных единиц. Кроме описанных вариантов электрических ответов, в 3 опытах наблюдались более сложные (трехфазные) ответы (рис. 1, 9). Определенных корреляций этого явления с условиями эксперимента найти не удалось.

То, что длительность максимального потенциала была лишь незначительно больше, чем продолжительность минимального ответа на нервный импульс, указывает на синхронность возбуждения мышечных волокон. Например, в одном из опытов длительность максимального ответа составляла 4.0 мсек., а минимального (амплитуда которого была в 11 раз меньше) — 3.2 мсек. (приводятся данные для двухфазных потенциалов, длительность которых измерялась по нулевой линии).

Мышечные ответы на раздражение рецепторов ампулы характеризовались также малой степенью адаптации. При редкой стимуляции, в ритме несколько импульсов в 1 сек., электрические ответы периодически флуктуирующей амплитуды можно было наблюдать в течение по крайней мере 2 часов. К концу стимуляции амплитуда ответов обычно уменьшалась, однако совсем они не исчезали.

Тот факт, что при увеличении силы раздражителя к начальным моноили двухфазному ответам присоединялась многофазная реакция, наводил на мысль о том, что последняя была связана с вовлечением большого числа вставочных нейронов, тогда как первая отражала проведение импульса по простой моносинаптической дуге. Для проверки этого предположения были поставлены опыты со стрихнином, который повышает активность вставочных нейронов. Использовался 1%-й раствор азотно-кислого стрихнина (подкожно) в дозах 1.8—2.2 мг/кг. Обычно через



2—8 мин. после инъекции у голубя начинались типичные стрихнинные судороги. Стрихнин влиял на характер электрических реакций мышц следующим образом: латентный период ответов практически не изменялся; быстрый пиковый разряд (первая фаза ответа) также не претерпевал существенных изменений. В противоположность этому вторая фаза ответа — несинхронизированный разряд, соответствующий активности вставочных нейронов, резко усиливался. Его латентный период уменьшался, и обе фазы сближались во времени. Эти явления начинались через 0.5—6 мин. после введения стрихнина и усиливались в процессе развития отравления. Изменения электрических ответов мышц под действием стрихнина показаны на рис. 2. Здесь подобрана такая сила раздражения, при которой в норме (рис. 2, 1 и 2) полисинаптический ответ не проявлялся. Тем более заметно появление, а затем резкое увеличение этого компонента реакции после инъекции (рис. 2, 3—7).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распространенная ранее классическая точка зрения (Breuer, 1874; Crum Brown, 1874; Mach, 1875; Ewald, 1892), согласно которой вестибулярная и акустическая части лабиринта имеют две принципиально различные системы рецепции, в настоящее время претерпела значительные изменения. Сравнение постоянных потенциалов акустического (Békésy, 1952) и вестибулярного (Trincker, 1959) отделов лабиринта показало, что в основе слуховой и вестибулярной рецепций лежат механизмы, общность которых заключается в способе трансформации механических колебаний в электрический импульс. Переменные электрические потенциалы — микрофонный эффект — открыты на вестибулярной системе Туллио и Сторци (Tullio, Storti, 1938). Верхний предел диапазона частот, вызывающих микрофонный эффект полукружных каналов, лежит в области десятков и сотен килогерц (см. обзор в работе Trincker, Partsch, 1959). Из сказанного следует, что рецепторный аппарат вестибулярного лабиринта обладает огромными возможностями в смысле воспроизведения высокочастотных раздражений.

В нашей работе в качестве раздражителя использовался весьма короткий (20—100 мсек., что соответствует 50—10 кгц) механический импульс. Способ воздействия на ампулярные рецепторы, как это можно представить себе на основании современных данных, здесь является следующим. Движение стержня пьезокристалла создает мгновенное изменение давления перилимфы; это давление частично (ибо система не замкнута вследствие фенестрации костной ампулы) через перепончатую стенку полукружного канала передается эндолимфе, которая в свою очередь вызывает перемещение электролита в каналах купулы. Результатом этого должно быть перераспределение поля электролита и появление внутри волосковых клеток купулы потенциала, знак которого противоположен знаку потенциала электролита (Trincker, 1959; Dohlmann, 1959). Только таким образом можно объяснить возможность реакции ампулярных рецепторов на кратковременную и слабую стимуляцию, применявшуюся в настоящей работе, ибо смещение жестко фиксированного пьезокристалла, рычаг которого намеренно был сделан очень коротким, составляло, по-видимому, величину порядка десятков микрон.

Стимуляцию в данном эксперименте по механизму действия можно сравнить с адекватной (с той разницей, что она имеет малую длительность и прямоугольную форму механического импульса).

При анализе фактов, касающихся проведения возбуждения по рассматриваемым вестибуло-моторным рефлекторным дугам, обращает на себя внимание ряд фактов, говорящих об элементарном строении этих дуг. Это относится прежде всего к величине скрытого периода, равного

в среднем 2.4 мсек. Минимальная центральная задержка при таком латентном периоде должна равняться 1.5—2.0 мсек. (см.: Костюк, 1959). Это позволяет допускать, что в данной дуге существует лишь одно синаптическое переключение. В пользу элементарности дуг говорят, кроме того, следующие данные: 1) малая длительность ответов (1.5—2.5 мсек. для монофазных потенциалов); 2) незначительная разница в скрытом периоде реакций в случаях супрамаксимального и припорогового раздражений; 3) малая степень дисперсии, выражающаяся в слабо заметной разнице длительностей минимальных и максимальных ответов; 4) короткий период рефрактерности (по крайней мере, не более 2.5 мсек., см. рис. 1, 10); 5) низкий порог реакций, т. е. наличие ответа при микронных сдвигах кристалла в случае пороговых раздражений.

Как указывалось выше, электрический ответ *m. rectus capitis posticus major* на стимуляцию ампулярных рецепторов при достаточно большой силе раздражения состоит из 2 компонентов. Для идентификации этих компонентов использовался стрихнин, который, как это отмечали многие авторы, начиная с Бальони (Baglioni, 1900), повышает возбудимость вставочных нейронов. В процессе развития отравления изменялся только второй (несинхронизированный) компонент, тогда как первый оставался без изменений. Эти результаты полностью совпадают с данными П. Г. Костюка (1956), полученными при исследовании двухнейронных дуг спинного мозга. Есть все основания считать, что первый (моносинаптический) ответ отражает деятельность двухнейронной дуги, тогда как второй (полисинаптический) ответ является выражением реакции многонейронной дуги.

По поводу строения рассматриваемых вестибуло-моторных связей можно сказать следующее. В работе Греббельса (Groebbels, 1927) описаны дегенеративные изменения в ц. н. с. голубей, наступающие после удаления лабиринтов и их частей. Автор показал, что в случае одностороннего разрушения лабиринта обнаруживаются дегенеративные изменения в задних (дорзальных) пучках обеих сторон. Эти изменения можно проследить от шейного до поясничного отделов спинного мозга (такие связи обозначаются как вестибулярные части дорзального продольного пучка). Оценивая свои данные с физиологической точки зрения, Греббельс считает, что «наиболее важное значение должна иметь вестибулярная часть дорзальных продольных пучков. Переход этих пучков на клетки передних рогов указывает на то, что этот путь представляет собой связи, по которым прямые возбуждения, исходящие из лабиринта, достигают моторных станций спинного мозга для мышц шеи, крыльев, хвоста и костей» (Groebbels, 1927, стр. 94).

В этой анатомической работе не подчеркивается, что связи лабиринта с мотонейронами спинного мозга являются двухнейронными, однако здесь установлено, что у голубей влияния вестибулярного аппарата (в нашем случае — полукружных каналов) на моторные центры спинного мозга могут осуществляться непосредственно, т. е. минуя вестибулярный комплекс продолговатого мозга. Следовательно, приведенный в нашей статье физиологический анализ получает достаточно доказательное морфологическое обоснование. Становится ясным также, почему 2 симметричные дуги функционируют идентично и одинаково отвечают на одни и те же воздействия.

Кроме простейшей двухнейронной дуги, существуют, конечно, и более сложные связи, имеющие вставочные нейроны и дающие полисинаптический ответ. В реальных условиях влияния с лабиринта имеют гораздо более сложный и длительный характер, чем те, которые намеренно создавались в эксперименте. Соответственно этому и реакции тех же мышц, обусловленные теперь деятельностью многонейронного комплекса, усложняются и становятся при определенных обстоятельствах реципрокными, как это было показано ранее (Орлов, 1962).

Исходя из общих соображений можно полагать, что простое строение рефлекторных дуг, в определенной степени обуславливающих установку головы птицы в пространстве, связано с необходимостью передачи экстренных влияний с лабиринта. У более высокоразвитых животных (если иметь в виду те же опыты Сентаготай), по-видимому, происходит усложнение этих дуг, которые теперь имеют минимум 3 нейрона. В отношении нисходящей части вестибулоспинальной дуги можно привести данные Гернандта и др. (Gernandt a. o., 1957), которые считают, что связи между путем нисходящего возбуждения и некоторыми вентральными мотонейронами спинного мозга являются моносинаптическими, т. е. наиболее простыми. По-видимому, усложнение дуги в эволюции происходит прежде всего на уровне вестибулярного медуллярного комплекса.

### ВЫВОДЫ

1. При раздражении ампулярных рецепторов горизонтального полукружного канала голубя толчками пьезокристалла от симметричных сгибателей шеи (*m. rectus capitis posticus major*) отводятся потенциалы действия, состоящие из двух компонентов: быстрого синхронизированного моносинаптического спайка, за которым может следовать многофазный полисинаптический разряд.

2. Указанные мышцы реагируют на раздражение практически одновременно, с коротким скрытым периодом (около 2.4 мсек.), который не зависит от силы раздражения. Реакции характеризуются малой степенью дисперсности и коротким временем рефрактерности (менее 2.5 мсек.).

3. Стрихнин не оказывает действия на моносинаптический компонент ответа, тогда как полисинаптический компонент резко возрастает по амплитуде, а его латентный период уменьшается. Перечисленные данные позволяют считать рассматриваемые рефлекторные дуги двухнейронными. Этот вывод обоснован имеющимися в литературе морфологическими сведениями.

### ЛИТЕРАТУРА

- Борнгардт А. Материалы к вопросу о значении полукружных каналов ушного лабиринта. СПб., 1875.
- Костюк П. Г., Бюлл. экскер. биолог. и мед., 41, № 4, 3, 1956; Двухнейронная рефлекторная дуга. Киев, 1959.
- Орлов И. В., Физиол. журн. СССР, 48, № 1, 24, 1962.
- Baglioni S., Arch. Physiol., Suppl. 193, 1900.
- Békésy G. von, Journ. Acoust. Soc. Am., 24, № 1, 72, 1952.
- Breuer J., Med. Jahrb., 1, 72, 1874.
- Crum Brown A., Journ. Anat. a. Physiol., 8, 327, 1874.
- Dohlmann G., Laryngoscope, 69, № 7, 865, 1959.
- Ewald K. Physiologische Untersuchungen ueber das Endorgan des Nervus Octavus. Wiesbaden, 1892.
- Gernandt B. E., Y. Katsuki, R. B. Livingston, Journ. Neurophysiol., 20, № 5, 453, 1957.
- Gray J. A., J. L. Malcolm, Journ. Physiol., 115, № 1, 1, 1951.
- Groebls F., Pflüg. Arch. ges. Physiol., 218, № 1, 89, 1927.
- Mach E. Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen. Leipzig, 1875.
- Szentagothai J., Journ. Neurophysiol., 13, № 6, 395, 1950.
- Trincker D., Ann. Otol., Rhinol. a. Laryngol., 68, № 1, 145, 1959.
- Trincker D., C. J. Partsch, Ann. Otol., Rhinol. a. Laryngol., 68, № 1, 153, 1959.
- Tullio, Storti (1938). Цит. по: Trincker, Partsch, 1959.

Поступило 23 IX 1961

### BI-NEURONAL VESTIBULAR-MOTOR REFLEX ARC

By I. V. Orlov

From the laboratory conditioned interoceptive reflexes,  
I. P. Pavlov Institute of Physiology, Leningrad



РАЗВИТИЕ ФЕНОМЕНА ПОСТТЕТАНИЧЕСКОГО УСИЛЕНИЯ  
В МОНОСИНАПТИЧЕСКОЙ ДУГЕ СПИННОГО МОЗГА  
В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Р. С. Арутюнян

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

Феномен посттетанического усиления (ПТУ) впервые был обнаружен на нервно-мышечном препарате лягушки Шиффом (Schiff, 1858). Далее это явление было детально исследовано Н. Е. Введенским (1886). На основании своих многочисленных исследований, Н. Е. Введенский пришел к выводу, что усиление мышечных сокращений на последующие раздражения после предварительной тетанизации объясняется тем, что мышца находится в состоянии некоторого остаточного возбуждения после прекращения тетанического раздражения. Последующие исследования показали, что посттетанические изменения в области мионеврального соединения связаны с изменениями в тех нервных окончаниях, которые подвергались тетанизации (Feng, Li, Ting, 1939; Валидов, 1948; Hutter, 1952; Lilley, North, 1953; Lilley, 1956; Brooks, 1956). В настоящее время посттетанические изменения обнаружены во всех отделах нервной системы [см. сводку у Хьюз (Hughes, 1958)], но особенно тщательно ПТУ исследовано в моносинаптической дуге спинного мозга.

Ллойд (Lloyd, 1949) показал, что после тетанизации афферентных мышечных волокон группы I наступает длительное усиление (в течение нескольких минут) всех рефлекторных ответов (как возбуждающих, так и тормозящих), вызванных раздражением этих же волокон. ПТУ моносинаптического рефлекса не имеет места, если предварительное тетанизирующее раздражение наносится на один нерв, а пробное одиночное раздражение — на другой нерв — синергист. Другими словами, ПТУ в спинном мозгу ограничивается областью тех окончаний, которые тетанизировались. Поскольку ПТУ в спинном мозгу не связывалось с повышенной возбудимостью мотонейронов, было сделано предположение (Lloyd, 1949; Eccles, Rall, 1951; Костюк, 1954, 1960), что наблюдаемое ПТУ моносинаптического рефлекса связано с изменениями тех пресинаптических окончаний, которые были подвергнуты тетанизации. В дальнейшем ПТУ в спинном мозгу изучалось рядом авторов (Hagbarth, Naess, 1950; Ström, 1951; Granit, 1956; Wall, Jonhson, 1958).

Большое место в современных исследованиях занимают вопросы онтогенетического формирования рефлекторной деятельности спинного мозга, связанные с общей проблемой развития ц. н. с. в онтогенезе. В этой связи значительный интерес представляет исследование становления и развития ПТУ моносинаптического рефлекса в спинном мозгу в раннем постнатальном онтогенезе.

МЕТОДИКА

Объектом исследования были котята от одного дня до одномесечного возраста. Всего был поставлен 51 опыт. Животные анестезировались внутрибрюшинным введением нембутала из расчета 30—40 мг/кг. После ламинэктомии твердая мозговая оболочка вскрывалась и разворачивалась. Далее препарировались передние корешки последнего люмбального и первого сакрального сегментов, которые перерезались



дистальнее отводящих электродов для предотвращения антидромного поступления раздражения в спинной мозг. Моносинаптические рефлекторные реакции вызывались раздражением одной из веточек икроножного нерва прямоугольными импульсами продолжительностью 0.1 мсек. Отведение производилось от переднего корешка первого сакрального сегмента. Усиление биопотенциалов производилось усилителем переменного тока с реостатно-емкостной связью, собранной по симметричной схеме. Регистрация биопотенциалов производилась с помощью осциллографа ЭО-7, схема развертки которого была переделана на ждущую. Во время опыта животное помещалось в станок, позволяющий прочно фиксировать боковые отростки позвонков. Эта процедура необходима для устранения дыхательных движений позвоночника. Станок помещался во влажную экранированную камеру. Опыт начинался спустя 1.5—2 часа после операции. Этого интервала достаточно, чтобы пороги рефлекторных реакций стали относительно постоянными. В ходе эксперимента животное обогревалось.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Прежде чем приступить к экспериментам на новорожденных животных, были поставлены контрольные опыты на взрослых животных.

Одинокое пробное пороговое раздражение одной из ветвей икроножного нерва вызывает в переднем корешке соответствующего сегмента синхронный спайк. Если нерв подвергнуть тетанизации, то ответы на последующие раздражения оказываются резко измененными. Сразу же после прекращения тетанизации наблюдается депрессия пробного моносинаптического рефлекса. Эта депрессия продолжается до 50 мсек. (Eccles, Rall, 1951; Костюк, 1954, 1960). После этого наблюдается постепенное восстановление рефлекторного ответа до первоначального уровня, затем наступает период усиления. Для получения ПТУ моносинаптического рефлекса требуется определенная частота тетанизации. Та минимальная частота тетанизации, которая в наших опытах вызывала ПТУ, равнялась 70 гц. На рис. 1 графически представлены результаты опытов, полученные на взрослом животном. В этой серии экспериментов

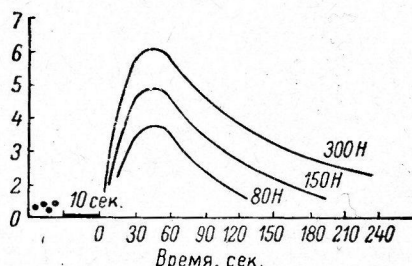


Рис. 1. Опыт на взрослой кошке.

По оси абсцисс — время (в сек.); по оси ординат — степень усиления (в кратных отношениях). Пунктиром отмечена величина моносинаптического рефлекторного ответа до тетанизации. Нерв тетанизировался с частотами 300, 150 и 80 гц (цифры). Время тетанизации на этом и других рисунках — 10 сек. Первое пробное раздражение нанесено спустя 5 сек. после прекращения тетанизации. Последующие раздражения наносились через интервалы в 10 сек.

в качестве предварительного тетанического раздражения использовались частоты 300, 150 и 80 гц. Длительность тетанизации равнялась 10 сек. В пределах указанных частот величина и длительность усиления находятся в линейной зависимости от частоты раздражения. Полученные нами данные на взрослых животных совпадают с данными других авторов.

После этого было исследовано появление и развитие ПТУ в спинном мозгу новорожденных животных. Уже первые опыты на новорожденных животных показали, что ПТУ моносинаптического рефлекса не наступало, когда в качестве предварительного тетанизирующего раздражения использовались частоты 300, 150 и 80 гц. Учитывая функциональные особенности нервной системы новорожденных животных, в качестве предварительного тетанизирующего раздражения мы использовали и более низкие частоты раздражения (45, 15, 6 и 2 гц). Из представленных осциллограмм (рис. 2) видно, что ПТУ в моносинаптической дуге не наступало даже тогда, когда в качестве предварительного тетанического раздражения использовались указанные низкие частоты.

Как уже было сказано, у взрослых животных сразу же после прекращения тетанизации афферентного мышечного нерва наблюдается депрессия пробного моносинаптического рефлекса, которая продолжается до 50 мсек. Из рис. 2 видно, что у новорожденных животных эта депрессия длится более 5 сек.

В дальнейшем выяснилось, что ПТУ моносинаптического рефлекса обнаруживается на 9—10-й день постнатальной жизни. Примерно на такие же сроки появления ПТУ в спинном мозгу указывает и Скогланд (Scoglund, 1960). На рис. 3 приведены осциллограммы, полученные на 9-дневном котенке. В качестве предварительного тетанического раздражения использовались частоты 150 и 80 гц. Время тетанизации равнялось 10 сек. Из рис. 3 видно, что частота 150 гц вызывает ПТУ, а частота 80 гц

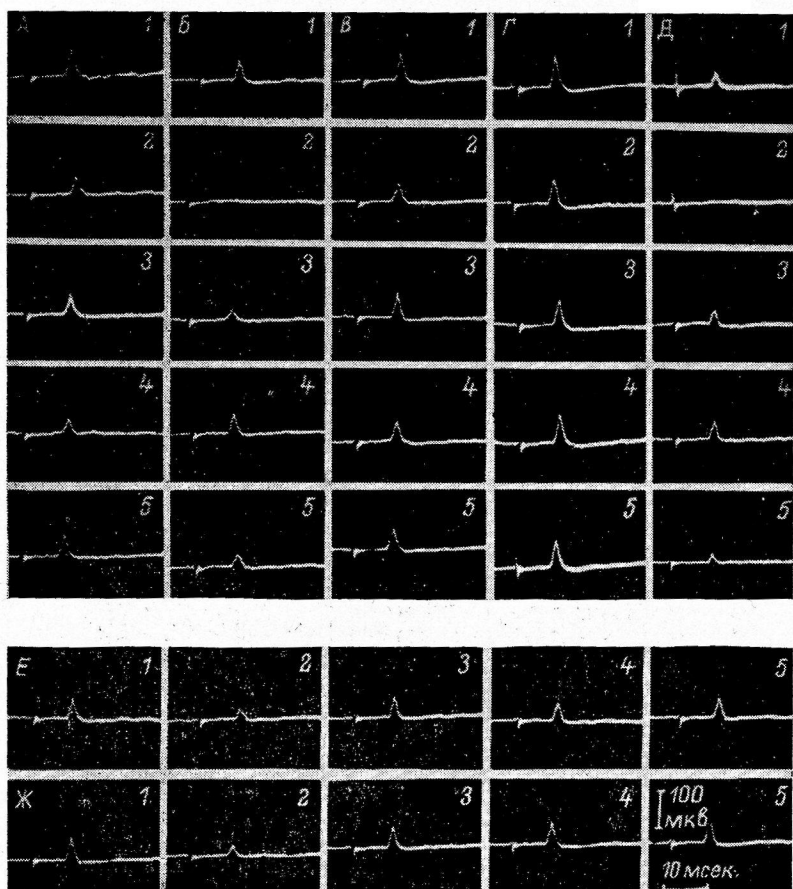


Рис. 2. Опыт на 5-дневном котенке.

1 — пробные моносинаптические реакции. В интервале между 1 и 2 медиальный икроножный нерв тетанизировался (в ряду А с частотой 300 гц, Б — 150, В — 85, Г — 45, Д — 15, Е — 6, Ж — 2 гц). 2, 3, 4, 5 — после прекращения тетанизации через 5, 15, 25 и 35 сек. соответственно.

не вызывает его. Видно также, что если предварительное тетаническое раздражение наносится на один нерв, а пробные одиночные раздражения наносятся на нерв синергист, то ПТУ не наступает (рис. 3, В).

Таким образом, как у взрослых животных, так и у новорожденных животных ПТУ возникает только в тех рефлекторных путях, которые тетанизируются. Частота 80 гц, которая закономерно вызывает ПТУ в спинном мозгу у взрослых животных, не вызывает подобных изменений у животных в первые дни после рождения. Начиная примерно с 15—20-дневного возраста, частота 80 гц также вызывает ПТУ моносинаптического рефлекса.

Поскольку появление ПТУ моносинаптического рефлекса совпадало с прозреванием животного, можно было бы предположить, что появление

ПТУ в спинном мозгу обусловлено прозреванием животного. Учитывая это обстоятельство, новорожденным животным на 3 и 5-е сутки жизни производилась энуклеация. Опыты ставились через 10—12 дней после операции. На рис. 4 представлены осциллограммы, полученные на 16-дневном котенке. Видно, что энуклеация не препятствует появлению ПТУ в спинном мозгу в указанные сроки. Очевидно, прозревание является сопутствующим, а не причинным фактором появления ПТУ.

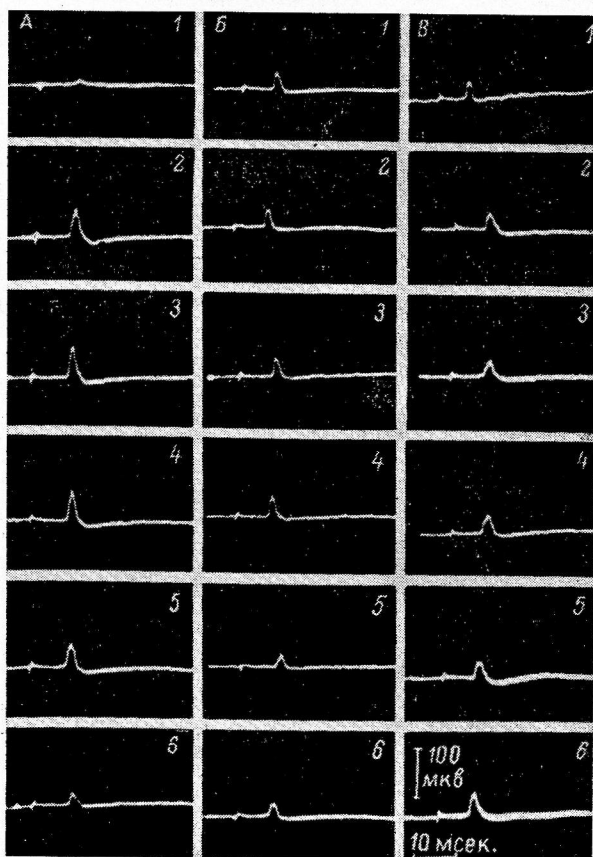


Рис. 3. Опыт на 9-дневном котенке.

1 — пробные моносинаптические реакции. В ряду А латеральный икроножный нерв тетанизировался с частотой 150 гц; в ряду Б тот же нерв тетанизировался с частотой 80 гц. В ряду В предварительное тетанизирующее раздражение с частотой 150 гц наносилось на медиальный икроножный нерв, а пробное одиночное раздражение наносилось на латеральный икроножный нерв. 2, 3, 4, 5, 6 — после прекращения тетанизации через 5, 15, 25, 35 и 45 сек. соответственно.

Отсутствие ПТУ в моносинаптической дуге спинного мозга в первые дни постнатальной жизни, вероятно, свидетельствует о функциональной незрелости спинного мозга, о неполноценности системы синаптической передачи. Для проверки этого предположения мы поставили следующие опыты. Согласно данным Фенга, Ли и Тинга (Feng, Li, Ting, 1939), ацетилхолин и эзерин значительно удлиняют и усиливают посттетаническую потенцию в мышце. Розенблют и Морисон (Rosenbluth, Morison, 1937) отмечают, что в эзеринизированном звездчатом узле кошки ПТУ выражено значительно сильнее, чем в интактном. Учитывая это обстоятельство, котятам первых 6 дней жизни мы вводили внутривенно эзерин из расчета 0.1—0.2 мг/кг. Ход опыта был следующий. Сначала пробовали получить

ПТУ без введения эзерина. После того как убеждались в его отсутствии, шприцем прямо в вену вводили раствор эзерина. Сразу же после введения препарата наблюдается общее двигательное возбуждение (весьма характерным моментом в этой двигательной активности является ригидность хвоста, который принимает форму крючка). После того, как это возбуждение проходило (спустя примерно 30—40 сек.), снова пробовали получить ПТУ. На рис. 5 приведены осциллограммы, полученные на 3-дневном

котенке: а — до введения эзерина, и б — после введения. Частота (300 гц) и длительность (10 сек.) тетанизации в обоих случаях были одинаковыми. Видно, что после введения эзерина удается получить ПТУ моносинаптического рефлекса; его можно было наблюдать в течение 10 мин. после чего оно проходило.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Описывая ПТУ в спинном мозгу у взрослых животных, Ллойд (Lloyd, 1949) высказал предположение, что при тетанизации в афферентных волокнах наступает длительная следовая положительность, во время которой интрамедуллярные окончания гиперполяризуются. Это предположение в дальнейшем было подтверждено в экспериментах Экклса и Крневича (Eccles, Krnjevič, 1959). Во время фазы посттетанической гиперполяризации пресинаптические окончания оказывают интенсивное возбуждающее действие на постсинаптические структуры. В результате такого воздействия в разряд вступает большинство мотонейронов ядра данной мышцы, в то время как при одиночном раздражении афферентного мышечного нерва разряжается около 10—20% мотонейронов (Jefferson, Benson, 1953;

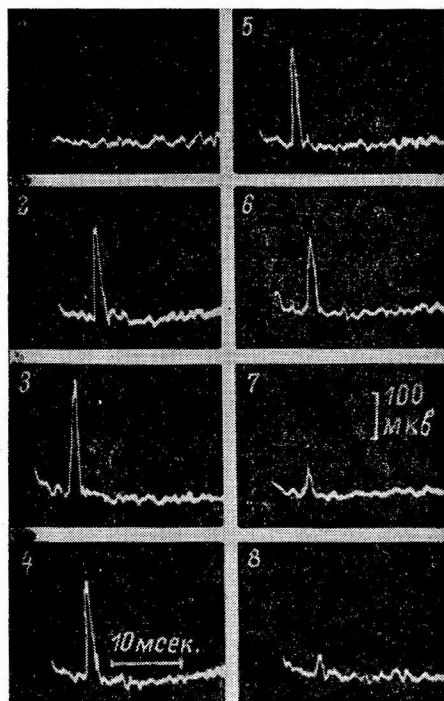


Рис. 4. Опыт на 16-дневном энуклеированном котенке.

1 — ответная реакция при раздражении латерального икроного нерва. В интервале между 1 и 2 нерв тетанизировался с частотой 300 гц. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 — после прекращения тетанизации через 5, 15, 25, 35, 45, 55 и 65 сек. соответственно.

Heppeman, 1954). Вследствие этого посттетанический уровень рефлекса в несколько раз превышает величину рефлекторного ответа до тетанизации. Проявлением усиления синаптического раздражающего действия является увеличение амплитуды синаптических потенциалов, отводимых электродом от вентрального корешка или микроэлектродом из области клеточных ядер переднего рога (Костюк, 1960).

Хотя к моменту рождения у котят имеется анатомический контакт между пресинаптическими волокнами и клетками передних рогов (Scoglund, 1960), в функциональном отношении синапсы являются незрелыми. Отсутствие ПТУ в моносинаптической дуге спинного мозга в первые дни постнатальной жизни можно было объяснить именно функциональной незрелостью синаптических образований спинного мозга, ибо длительность следовых изменений в спинном мозгу новорожденных животных в несколько раз превышает таковую у взрослых животных. Опыты с внутривенным введением эзерина показали, что эзерин, очевидно, улучшая синаптическую передачу, способствует появлению ПТУ в более ранние



сроки постнатальной жизни. Для выяснения этого вопроса требуются дальнейшие эксперименты.

Поскольку ПТУ моносинаптического рефлекса совпадало с прозреванием животного, необходимо было выяснить зависимость появления ПТУ

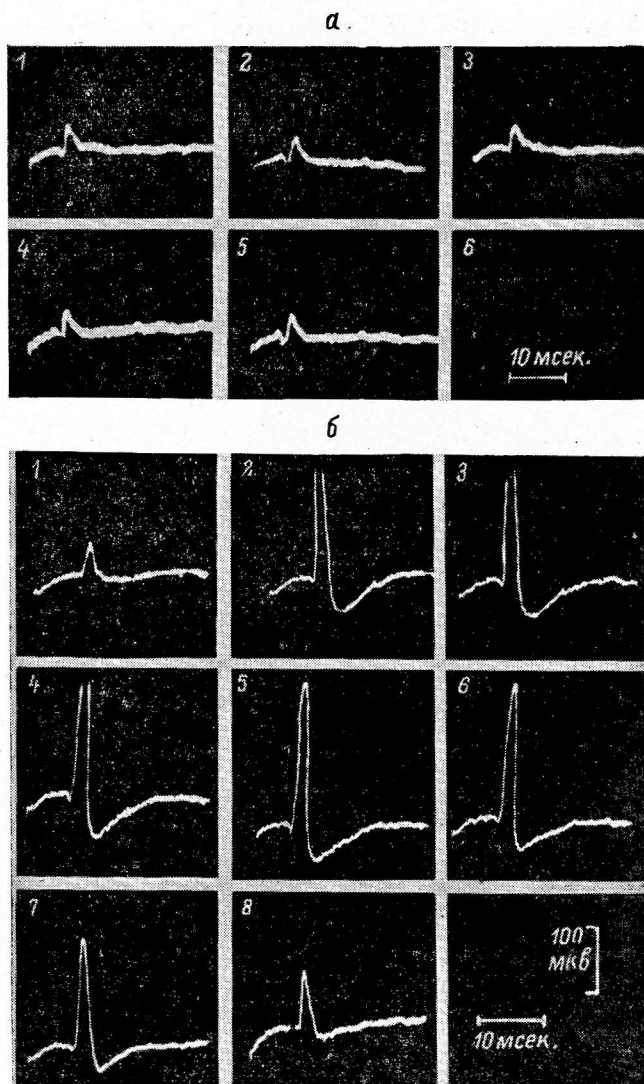


Рис. 5. Опыт на 3-дневном котенке до (а) и после (б) введения эзерина.

1 — пробный моносинаптический ответ. В интервале между 1 и 2 нерв тетанизировался с частотой 300 гц. 2, 3, 4, 5 (а) и 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 (б) — после прекращения тетанизации через 5, 10, 15, 20, 25, 30 и 35 мсек. соответственно.

в спинном мозгу от прозревания. Эксперименты показали, что ПТУ на 9—10-е сутки постнатальной жизни одинаково выражено как у энуклеированных, так и у контрольных животных. Прозревание является хорошим показателем общего функционального прогресса нервной системы. С этим прогрессом, очевидно, связано и появление ПТУ в спинном мозгу.

## ВЫВОДЫ

1. ПТУ в моносинаптической дуге спинного мозга котят впервые появляется на 9—10-й день после рождения.
2. К 10-му дню постнатальной жизни ПТУ одинаково хорошо выражено как у предварительно энуклеированных, так и у контрольных животных.
3. Внутривенное введение эзерина способствует появлению ПТУ и в более ранние сроки постнатальной жизни.
4. С возрастом наблюдается как удлинение времени ПТУ, так и увеличение отдельных рефлекторных ответов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Валидов И. Г., Уч. зап. Казанск. унив., кн. 4, 108, Казань, 1948.  
 Введенский Н. Е. (1886), Полн. собр. соч., 2, 1952.  
 Костюк П. Г., Вопросы физиолог., 10, 58, Киев, 1954; Гагские беседы, 3, 83, 1960.  
 Brooks V., *Physiol.*, 134, 264, 1956.  
 Eccles J., W. Rall, *Journ. Neurophysiol.*, 14, 353, 1951.  
 Eccles J., K. Krnjević, *Journ. Physiol.*, 149, 274, 1959.  
 Feng T., T. Li, J. Ting (1939). Цит. по: J. Hughes, 1958.  
 Granit R., *Journ. Physiol.*, 131, 32, 1956.  
 Hagbarth K., K. Naess, *Acta physiol. scand.*, 21, 336, 1950.  
 Henneman E., *Feder. Proc.*, 13, 69, 1954.  
 Hughes J., *Physiol. Rev.*, 38, 91, 1958.  
 Hursh J., *Am. Journ. Physiol.*, 127, 131, 1939.  
 Hutter O., *Journ. Physiol.*, 118, 216, 1952.  
 Jefferson A., A. Benson, *Journ. Neurophysiol.*, 16, 3818, 1953.  
 Lilley A., *Journ. Physiol.*, 132, 650, 1956.  
 Lilley A., K. North, *Journ. Neurophysiol.*, 16, 509, 1953.  
 Lloyd D., *Journ. Gen. Physiol.*, 33, 147, 1949.  
 Rosenbluth A., R. Morison, *Am. Journ. Physiol.*, 119, 236, 1937.  
 Scoglund S., *Acta physiol. scand.*, 50, 238, 1960.  
 Shiff (1858). Цит. по: J. Hughes, 1958.  
 Ström G., *Acta physiol. scand.*, 24, 61, 1951.  
 Wall P., E. Johnson, *Journ. Neurophysiol.*, 21, 148, 1958.

Поступило 11 VIII 1961

DATA ON DEVELOPMENT OF THE POST-TETANIC FACILITATION PHENOMENON IN A MONOSYNAPTIC SPINAL ARC AT EARLY STAGES OF POST-NATAL ONTOGENESIS

By R. S. Arutiunian

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

К ВОПРОСУ О ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ  
ПЕРЕДАЧИ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА У НАСЕКОМЫХ

Ю. Е. Мандельштам

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

Насекомые являются наиболее специализированными и высокоорганизованными представителями, замыкающими одну из филетических линий в ряду первичноротых. В ходе эволюции они приобрели ряд физиологических и морфологических особенностей и отличий, связанных с условиями их существования.

Все это, естественно, не могло не отразиться на одной из важнейших жизненных функций — нервной координации и связанных с нею процессах обмена в нервной ткани, функциональных свойствах нервно-мышечных систем, проведении возбуждения и передаче нервного импульса в центральных и периферических приборах. Наличие быстрых (Rijlant, 1932) и медленных возбудимых мышечных систем (Pringle, 1939), специализированных высокочастотных крыловых мышц (Воскресенская, 1947) представляет большой теоретический интерес с эволюционной точки зрения, так как раскрывает пути развития возбудимых структур в животном мире. Л. А. Орбели (1945) указывал на важность изучения для эволюционной физиологии этой группы, высоко совершенной и в то же время наиболее удаленной в филогенезе от высших позвоночных животных, так как развитие этих двух групп животного мира шло параллельно и, естественно, в ходе эволюции не могло не отразить общебиологические закономерности эволюции функций. Помимо большого теоретического интереса, вопросы механизма передачи нервного импульса у насекомых имеют большое практическое значение в связи с проблемами, возникающими при широком использовании химического метода борьбы с вредителями сельского хозяйства. Изучению механизма передачи нервного импульса у насекомых посвящены лишь отдельные исследования.

Работами А. К. Воскресенской (1945, 1959) было показано значение холинэргических механизмов в нервно-мышечной передаче насекомых. Локомоторные мышцы ряда представителей класса насекомых на определенных стадиях в онтогенезе и после денервации отвечают контрактурой на введенный извне ацетилхолин. Эти данные в последние годы подтверждены исследованиями Хамори (Hamori, 1959) о локализации холинэстеразы в мышцах жука-плавунца и нашими еще неопубликованными исследованиями на мышцах азиатской саранчи, выполненными с помощью гистохимического метода определения локализации холинэстеразы.

Изучение холинэргических механизмов в ц. н. с. насекомых проводилось в основном на церкальном препарате нервной цепочки таракана *Periplaneta americana*. Было показано, что антихолинэстеразные вещества — тетраэтилпирофосфат, диизопропилфторфосфат, эзерин при нанесении на ганглий вызывают длительную биоэлектрическую активность в постсинаптических волокнах в ответ на одиночные раздражения афферентных путей с последующим блоком проведения через ганглий (Roeder, Kennedy, Sampson, 1947; Yamasaki, Narahashi, 1958; Colhoun, 1960). Однако, как показано этими работами, концентрации ацетилхолина, вызывавшие возбуждение в ганглии, были очень высокими, порядка  $10^{-2}$  М. Удаление оболочек ганглия повышало чувствительность к ацетилхолину всего на один порядок (Twarog, Roeder, 1957). Из всех антихолинэстеразных веществ только диизопропилфторфосфат сенситизировал ганглий к извне введенному ацетилхолину (Roeder, Kennedy, Sampson, 1947).

Близкие результаты были получены в работе Харлов (Harlow, 1958) о действии тетраэтилпирофосфата и параоксона на синаптическую передачу в метаторакальном ганглии саранчи. Эти вещества вызывали необратимый блок передачи.

В настоящей работе было изучено действие ряда холинолитиков, антихолинэстеразных веществ и никотина на возбудимые структуры ц. н. с. двух видов насекомых.

## МЕТОДИКА

Опыты ставились на имаго азиатской саранчи (*Locusta migratoria*) и на гусеницах 5-го возраста непарного шелкопряда (*Porthetria dispar*).

Саранча выводилась из кубышек в продолжение круглого года и содержалась в теплицах при температуре 30—35°. Для опыта брались насекомые на 5—6-й день

после окрыления. Гусеницы непарного шелкопряда получались из перезимовавших кладок и в связи с необходимостью свежего корма разводились только в летние месяцы. В опыт брались гусеницы 5-го возраста через 1—2 дня после очередной линьки.

Саранчу укрепляли на пробковой пластинке брюшком книзу, удаляли голову, продольным разрезом вскрывали грудь, брюшко и удаляли пищеварительную трубку, обнажая тем самым брюшную нервную цепочку. Раздражающие электроды устанавливались на коннективы между 1-м и 2-м абдоминальными ганглиями. Эффект регистрировался по сокращению мышцы сгибателя голени прыгательной ноги. Предварительно через маленькое окошечко в хитине перерезалось сухожилие мышцы-антагониста — разгибателя голени и голень прикреплялась к рычажку миографа.

У гусеницы непарного шелкопряда удаляли голову и пищеварительную трубку. На концы кожно-мускульного мешка с брюшной нервной цепочкой накладывались лигатуры, одна из которых шла к рычагу миографа.

Для раздражения нервной цепочки саранчи использовали прямоугольные импульсы от электронного стимулятора частотой 75 в 1 сек. и с амплитудой порядка 0.34—0.9 в.

В опытах с саранчой все разведения фармакологических агентов приготавливались на физиологическом растворе для насекомых (Hoyle, 1955), а для непарного шелкопряда на 1%-м растворе NaCl, рекомендованном в свое время Шовеном. Выбор последнего раствора был обусловлен наилучшей выживаемостью препарата в этих условиях. Одновременно с нанесением исследуемых веществ на метаторакальный ганглий азиатской саранчи регистрировался двигательный эффект сгибателя голени. После воздействия фармакологическим веществом через различные интервалы времени определялся характер передачи нервного импульса через метаторакальный ганглий в ответ на раздражение коннектив брюшной цепочки. Контролем служило действие физиологического раствора на ганглий, а в случае блока проведения через ганглий — раздражение моторного нерва, идущего к прыгательной ноге. У гусеницы непарного шелкопряда растворы исследуемых веществ вводились через разрез в кожно-мускульный мешок, где они задерживались, создавая условия длительного воздействия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

В первой серии опытов было изучено действие никотина и некоторых холинолитиков на ганглионарные структуры обоих видов насекомых.

Введение никотина в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  в кожно-мускульный мешок непарного шелкопряда с брюшной нервной цепочкой вызывало длительную контрактуру, продолжающуюся иногда до 5—6 мин.

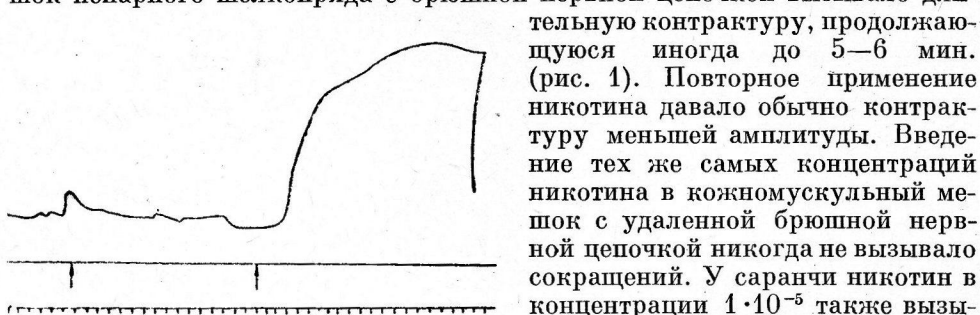


Рис. 1. Сокращение препарата кожно-мускульного мешка гусеницы непарного шелкопряда после нанесения никотина в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  на брюшную нервную цепочку.

Стрелки: слева — момент введения физиологического раствора, справа — никотина. Отметка времени — 1 сек.

(рис. 1). Повторное применение никотина давало обычно контрактуру меньшей амплитуды. Введение тех же самых концентраций никотина в кожномускульный мешок с удаленной брюшной нервной цепочкой никогда не вызывало сокращений. У саранчи никотин в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  также вызывал длительное возбуждение метаторакального ганглия. После ряда быстрых сокращений, регистрируемых в сгибателе голени, развивалась длительная контрактура (рис. 2). Более высокие концентрации никотина вслед за обычным возбуждением вызывали полный блок проведения в ганглии.

Был изучен ряд никотинолитических препаратов: пентафен, гексоний и тетраэтиламоний. В качестве мускаринолитика был взят атропин. Набор указанных веществ был обусловлен полным отсутствием литературных данных о фармакологической специфике холинорецепторов ц. н. с. насекомых. Наиболее полно действие этих веществ изучено нами на метаторакальном ганглии азиатской саранчи. Критериями функционального состояния синапсов ганглия служили величина порогов и характер сокращений мышцы сгибателя голени прыгательной ноги в ответ на раз-





Рис. 2. Сокращение мышцы сгибателя голени азиатской саранчи после нанесения никотина в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  на метаторакальный ганглий.

Стрелка — момент нанесения никотина. Отметка времени — 5 сек.

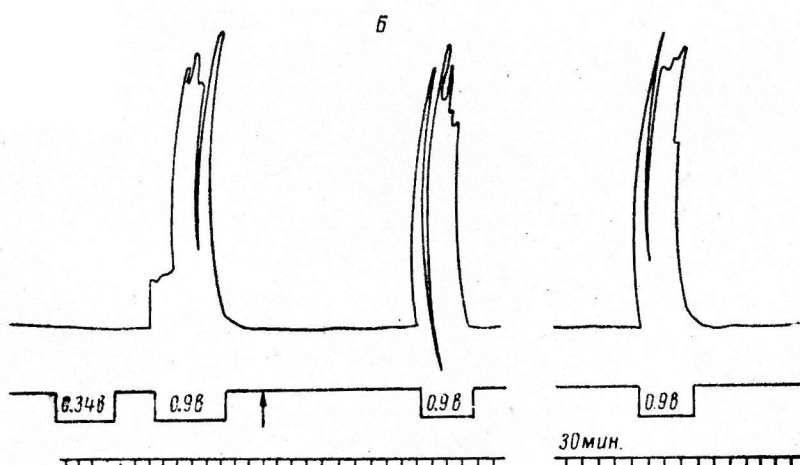
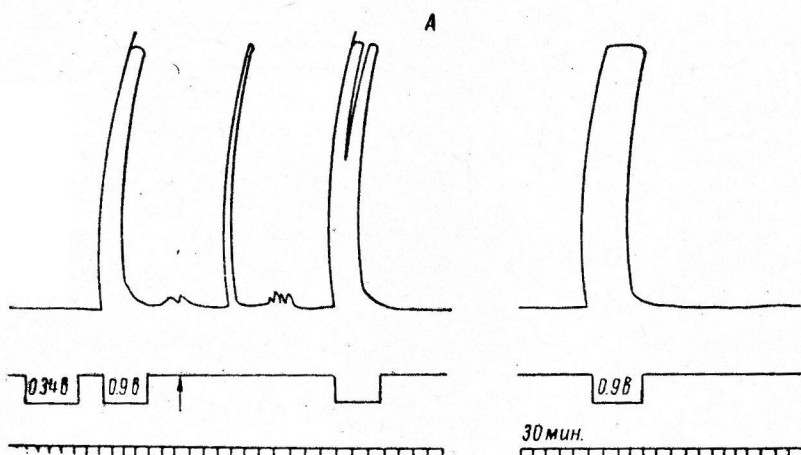


Рис. 3. Запись сокращений мышцы сгибателя голени азиатской саранчи в ответ на раздражение восходящих путей брюшной нервной цепочки до и после 30-минутного воздействия пентафена в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  (А) и тетраэтиламмония в концентрации  $1 \cdot 10^{-3}$  (Б).

Стрелки — момент нанесения холинолитиков. Отметка времени — 1 сек.

дражение восходящих и прерывающихся в ганглии путей брюшной нервной цепочки.

Ганглий вымачивался в растворе холинолитического вещества в продолжение 30 мин., после чего записывалась двигательная реакция сгибателя голени (рис. 3, А и Б). Чтобы уловить изменения проводимости в динамике, в отдельных опытах двигательная реакция записывалась через каждые 5 мин. с момента применения фармакологического агента. В ходе экспериментов концентрации холинолитиков варьировались от

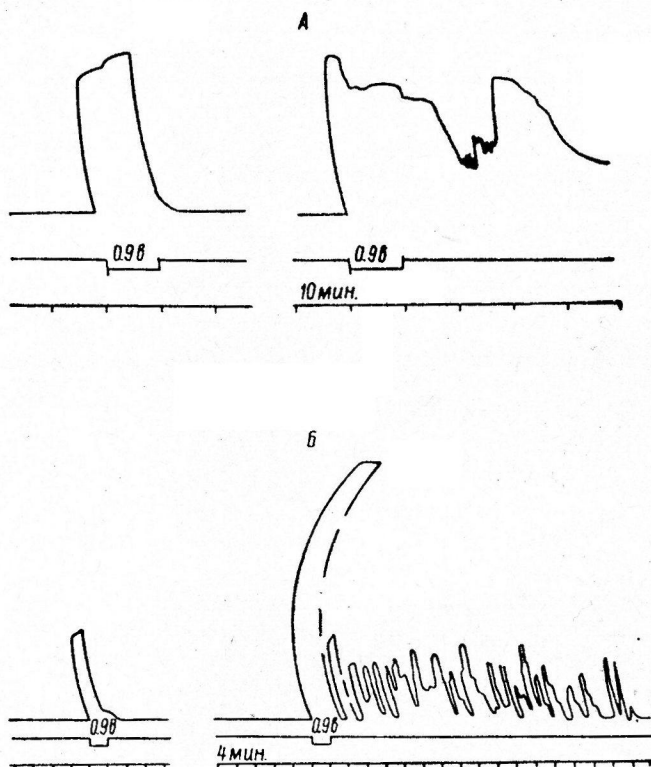


Рис. 4. Запись сокращений в мышце сгибателе голени азиатской саранчи в ответ на раздражение восходящих путей брюшной нервной цепочки до и после действия эзерина в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  (А) и армина в концентрации  $1.7 \cdot 10^{-6}$  М (Б).

Отметка времени — 5 сек.

$1 \cdot 10^{-5}$  до  $1 \cdot 10^{-3}$ . Однако ни одним из перечисленных веществ не удалось вызвать ни блока проведения, ни изменения порогов, ни характера двигательной реакции, даже при самых высоких концентрациях.

В опытах с гусеницами непарного шелкопряда в связи с методическими трудностями схема экспериментов была несколько иной и критерием функционального состояния центральных структур брюшной нервной цепочки являлась никотиновая контрактура. Длительное вымачивание препарата шелкопряда в растворах вышеуказанных холинолитиков не изменяло характера никотиновой контрактуры.

Во второй серии опытов на этих же объектах было изучено действие ряда антихолинэстеразных веществ: прозерина, эзерина, армина и фосфорорганического препарата Р<sub>2</sub>.

После нанесения на метоторакальный ганглий азиатской саранчи прозерина в концентрации  $1 \cdot 10^{-3}$  обнаруживалось непродолжительное возбуждение; в ряде случаев регистрировались последствия после обычного

сокращения, вызванного раздражением. К 40—50-й мин. восстанавливался обычный характер двигательных реакций мышцы сгибателя голени. Ни в одном из опытов не удалось получить хотя бы кратковременный блок передачи, несмотря на применение концентраций порядка  $1 \cdot 10^{-3}$ . На непарном шелкопряде четко выраженного возбуждающего эффекта прозерина получить не удалось. Эзерин уже в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  возбуждал клетки метаторакального ганглия саранчи, а раздражение брюшной нервной цепочки на фоне действия эзерина вызывало двигательную реакцию мышцы сгибателя голени с характерным тоническим последствием (рис. 4, А).

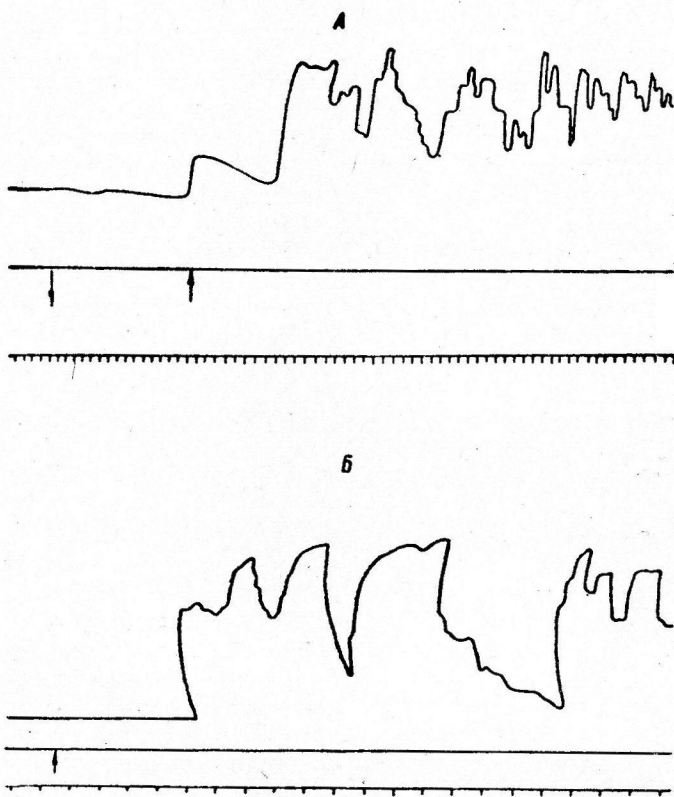


Рис. 5. Запись двигательной активности препарата кожного мешка гусеницы непарного шелкопряда после нанесения на брюшную нервную цепочку армина в концентрации  $1.7 \cdot 10^{-5}$  (М) (А) и эзерина в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  (Б).

Стрелка вниз — момент введения физиологического раствора, вверх — холинолитиков. Отметка времени на А — 1 сек. и на Б — 5 сек.

Более высокие концентрации эзерина ( $1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ ) длительно возбуждали метаторакальный ганглий с последующим блоком проведения через него. В опытах с применением армина в концентрациях  $1.7 \cdot 10^{-5}$ — $1.7 \cdot 10^{-4}$  М были получены сходные результаты. При действии низких концентраций армина ( $1.7 \cdot 10^{-6}$  М) повышение уровня возбудимости в нервных клетках ганглия еще не приводило непосредственно к двигательной реакции, но раздражение нервной цепочки вызывало сокращение с длительным последствием (рис. 4, Б).

На гусеницах непарного шелкопряда эзерин в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  и армин  $1.7 \cdot 10^{-5}$  М вызывали очень сходное длительное возбуждение, выражающееся в ритмической двигательной активности, которая может продолжаться до 50—60 мин. (рис. 5, А и Б).

При действии препарата  $P_2$  возбуждение было выражено слабее и полного блока передачи нервного импульса у саранчи не наблюдалось.

Способность антихолинэстеразных веществ вызывать длительное возбуждение в ганглионарных структурах саранчи и непарного шелкопряда с последующим блоком проведения можно объяснить торможением холинэстеразы и накоплением медиаторного ацетилхолина. Двигательная ритмическая активность препарата непарного шелкопряда, вероятно, связана с частичным торможением холинэстеразы в нервной цепочке, что резко повышает чувствительность структур цепочки к приходящим афферентным импульсам, поток которых увеличивается в момент сокращения.

В третьей серии опытов было изучено влияние холинолитических препаратов на двигательную активность, обусловленную возбуждением ганглионарных структур антихолинэстеразными веществами и никотином. Согласно последним работам (Pelikan, 1959), механизм действия никотина по его конечному эффекту близок к действию антихолинэстеразных веществ; полагают, что он действует на пресинаптические нервные окончания, изменяя уровень выхода медиаторного ацетилхолина.

Опыты были поставлены на обоих видах насекомых со следующими холинолитиками: гексоний, пентафен, тетраэтиламмоний и атропин. Концентрации холинолитиков варьировали от  $1 \cdot 10^{-5}$  до  $1 \cdot 10^{-3}$ , а концентрации армина и никотина были постоянные, вызывающие в обычных условиях двигательную активность. Все исследованные холинолитики, даже в крайне высоких концентрациях (порядка  $1 \cdot 10^{-3}$ ), не препятствовали возбуждающему действию армина и никотина, которые вызвали обычные двигательные реакции. Эти результаты косвенно подтверждают данные предыдущей серии опытов об отсутствии влияния холинолитиков на процесс передачи в ганглионарных синапсах у насекомых.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Высокая эффективность антихолинэстеразных веществ в нервной системе исследованных нами насекомых, а также литературные данные позволяют высказать положение о существенной роли холинергических механизмов в ц. н. с. насекомых. Это согласуется с данными выполненных в последние годы гистохимических работ по определению локализации холинэстеразы в нервной системе насекомых (Wigglesworth, 1958; Jatomi, Kanehisa, 1958). Работой Колхоуна (Colhoun, 1960) с применением избирательного ингибитора али-эстераз-триортокрезилфосфата показано, что главным в механизме действия фосфорорганических инсектицидов является их антихолинэстеразное действие.

Неэффективность всех холинолитиков и наружного ацетилхолина может указывать на значение барьерных механизмов или на специфику рецептивных зон синапсов нервной системы насекомых. Рецептивные зоны синапсов случайно специализированы и их барьерные механизмы обеспечивают высокую степень концентрации и ограниченной локализации медиаторного ацетилхолина (Yamaſaki, Narahashi, 1958). Именно поэтому наружный ацетилхолин и соответственно холинолитические препараты, вероятно, плохо проникают к рецептивным зонам в обычных физиологических условиях. Реакция на ацетилхолин денервированных мышц саранчи и других насекомых (Воскресенская, 1945) может быть связана, помимо обычного повышения чувствительности постсинаптической мембраны к ацетилхолину, и со значительными изменениями барьерных механизмов. Наряду с этим высокая токсичность фосфорорганических инсектицидов и активность других антихолинэстеразных веществ позволяет высказать предположение о более широком распределении холинэстеразы в нервной системе насекомых и помимо рецептивных зон синапсов и о большей ее доступности для действующих веществ.



Вопрос о барьерных механизмах в нервной системе насекомых представляет большой интерес также в свете последних работ О'Брайна (O'Brien, 1957, 1960) о различной проницаемости нервной цепочки таракана для ионизированных и неионизированных соединений. Дальнейшее изучение этой проблемы при сопоставлении с морфологической структурой синапсов вскроет интимные процессы передачи нервного импульса у насекомых, расширит наши представления о структурах холинергических систем в эволюционном аспекте и поможет глубже понять механизм действия фосфорорганических инсектицидов.

### ВЫВОДЫ

1. Антихолинэстеразные вещества: эзерин, армин и фосфорорганический инсектицид  $P_2$  вызывают длительное состояние возбуждения в ганглионарных структурах азиатской саранчи и гусеницы непарного шелкопряда с последующим блоком проведения.

2. Эзерин и армин в низких концентрациях (соответственно  $1 \cdot 10^{-6}$  и  $1.7 \cdot 10^{-6} M$ ) не вызывают возбуждения ганглия и двигательной активности, но способствуют выявлению последействия при раздражении афферентных путей брюшной нервной цепочки.

3. Никотин в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  вызывает длительное возбуждение в ганглионарных структурах у обоих видов насекомых.

4. Центральные, ганглионарные и периферические холинолитики даже в самых высоких концентрациях ( $1 \cdot 10^{-3}$ ) не нарушают передачу нервного импульса в ганглионарных структурах у насекомых и не влияют на характер двигательной активности, связанной с действием армина и никотина на ганглии.

5. Экспериментальные данные о высокой эффективности антихолинэстеразных веществ позволяют высказать положение о существенном значении холинергических механизмов в ц. н. с. насекомых.

### ЛИТЕРАТУРА

- Воскресенская А. К., Тр. Физиол. инст. им. И. П. Павлова АН СССР, 1, 29, 1945; Физиол. журн. СССР, 33, № 3, 381, 1947; Функциональные свойства нервно-мышечного прибора насекомых. Изд. АН СССР, М.—Л., 1959.
- Орбели Л. А., Тр. Физиол. инст. им. И. П. Павлова АН СССР, 1, 1, 1945.
- Colhoun E. H., Can. Journ. Biochem. Physiol., 31, 11, 1361, 1960.
- Hamori J., Proc. Ac. Sc. Hung., 3, Suppl. 46, 1959.
- Harlow A., Ann. Appl. Biol., 46, 1, 55, 1958.
- Hoyle G., Proc. Roy. Soc., 143, 343, 1955.
- Jatomi K., K. Kanehisa, Jap. Journ. Appl. Ent. Zool., 2, 1, 1, 1958.
- O'Brien R. D., Ann. Entomol. Soc. Am., 50, 223, 1957; Toxic Phosphorus esters., Ac. Press, 1960.
- Pelikan E. W., Ann. N. Y. Ac. Sc., 90, art. 1, 59, 1959.
- Pringle J. W. S., Journ. Exp. Biol., 11, 220, 1939.
- Rijlant P., C. r. Soc. Biol., 111, 631, 1932.
- Roeder K. D., N. K. Kennedy, E. A. Sampson, Journ. Neurophysiol., 1, 1, 1, 1947.
- Twarog B. M., K. D. Roeder, Ann. Ent. Soc. Am., 50, 231, 1957.
- Wigglesworth V. B., Quart. Journ. microsc. Sci., 99, 4, 441, 1958.
- Yamasaki T., T. Narahashi, Nature, 182, 1805, 1958.

Поступило 23 IX 1961

### ON THE PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF NERVE IMPULSE TRANSMISSION IN INSECTS

By Y. E. Mandelshtam

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

# О СКОРОСТИ НЕЙРО-ЭФФЕКТОРНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУЖДЕНИЯ (ОПЫТЫ НА «БИОХИМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ СИНАПСА»)

Т. М. Турпаев и О. А. Никитин

Лаборатория общей и сравнительной физиологии им. Х. С. Коштоянца Института морфологии животных им. А. Н. Северцова АН СССР, Москва

При передаче возбуждения в нейро-эффекторных холинергических образованиях конечный эффект зависит от соотношения скоростей по крайней мере двух процессов: выделения ацетилхолина нервными окончаниями и ферментативного разрушения этого вещества.

Выделение ацетилхолина окончаниями блуждающего нерва в сердце лягушки при инактивированной холинэстеразе происходит с постоянной скоростью в соответствии с уравнением

$$A = Mt, \quad (1)$$

где  $A$  — концентрация ацетилхолина, действующая на рецепторы;  $t$  — время раздражения нерва;  $M$  — константа скорости выделения ацетилхолина (Турпаев, 1952).

Линейная зависимость между временем раздражения нерва и количеством выделенного ацетилхолина была показана Кларком и Ровентосом (Clark, Roventós, 1938) на предсердии лягушки, Розенблюсом (Rosenbluth, 1950) на верхнем шейном ганглии и Анандом (Anand, 1952) на сердце лягушки.

Изучение кинетики ферментативного гидролиза ацетилхолина показало, что при его физиологических концентрациях (меньше  $10^{-4}$  M), когда субстрат находится в концентрации, недостаточной для насыщения активных центров фермента, гидролиз протекает по уравнению первого порядка. В этом случае скорость гидролиза в каждый момент времени пропорциональна концентрации ацетилхолина (Clark a. o., 1938; Augustinsson, 1948). Эти данные, полученные в опытах на ферментных препаратах, находятся в соответствии с результатами изучения скоростей гидролиза ацетилхолина в целом органе (Clark, Raventós, 1938; Lorenz, Yung, 1949; Турпаев, 1952). Так, Т. М. Турпаев показал, что разрушение ацетилхолина в желудочке сердца лягушки протекает по уравнению:

$$A = A_0 e^{-Nt}, \quad (2)$$

где  $A_0$  — концентрация ацетилхолина в начале гидролиза;  $A$  — в момент  $t$  после начала ферментативного разрушения;  $N$  — константа скорости реакции, пропорциональная концентрации фермента.

Конечный эффект действия нерва, как мы уже говорили, зависит от соотношения скоростей процессов выделения и разрушения ацетилхолина. Теоретически и экспериментально было показано (Турпаев, 1952), что суммарный процесс накопления ацетилхолина описывается уравнением

$$A = \frac{M}{N} (1 - e^{-Nt}). \quad (3)$$

Таким образом, приведенные выше уравнения показывают, что во время раздражения нерва изменение действующей на эффекторную клетку концентрации ацетилхолина будет следовать уравнению (3), а по окончании раздражения, когда имеет место только разрушение ацетилхолина, — уравнению (2) (Турпаев, 1952).

Уравнения (2) и (3) позволяют высказать некоторые общие соображения о скорости передачи влияний с нерва на эффекторную клетку. Из уравнения (3) следует, что при раздражении нерва действующая концентрация ацетилхолина может воз-

расти лишь до величины, численно равной  $\frac{M}{N}$ . Крутизна нарастания действующей на холинорецепторы концентрации ацетилхолина зависит от величины  $(1 - e^{-Nt})$ , а снижение концентрации ацетилхолина после прекращения раздражения — от  $e^{-Nt}$  уравнения (2). Таким образом, при постоянном значении  $M$  крутизна подъема кривой до максимума будет тем большей, чем выше активность холинэстеразы ( $N$ ). Вместе с тем, чем выше константа скорости выделения ацетилхолина  $M$ , тем выше будет конечная

концентрация ацетилхолина. Следовательно, если в  $n$  раз увеличить и скорость выделения ацетилхолина и активность холинэстеразы, то максимальный уровень ацетилхолина ( $\frac{M}{N}$ ) не изменится, но для достижения этого максимума потребуется в  $n$  раз меньше времени. Разрушение ацетилхолина во втором случае также произойдет в  $n$  раз быстрее.

Таким образом, на весь медиаторный процесс, т. е. от начала раздражения нерва до максимального эффекта и от максимального эффекта до восстановления исходного состояния, во втором случае потребуется приблизительно в  $n$  раз меньше времени. Отсюда можно сделать вывод, что для повышения лабильности холинергического синапса необходимо повышение скоростей выделения и разрушения ацетилхолина.

Для проверки изложенных выше теоретических соображений были проведены следующие серии опытов на «биохимической модели синапса».

### МЕТОДИКА

Изолированный на канюле желудочек сердца лягушки *Rana temporaria* сокращался от одиночных ударов индукционного тока в ритме 30 в 1 мин. В перфузионную жидкость по тонкой капиллярной трубке с помощью шприца, поршень которого жидкостал с постоянной скоростью благодаря специальному приспособлению, вводили раствор ацетилхолина в количестве 0.08 мл/мин. В канюлю в раствор Рингера добавляли препарат очищенной сывороточной холинэстеразы.<sup>1</sup>

Содержимое канюли перемешивали пропусканием постоянного тока воздуха (без следов  $\text{CO}_2$ ) через конец капилляра, опущенного в канюлю. Запись амплитуды сокращений желудочка обычная — с помощью рычага на закопченной ленте кимографа.

Во время инъекции ацетилхолин поступал по капилляру («нерв») в канюлю («межсинаптическое пространство»). Таким образом, в канюле одновременно протекали два процесса: выделение ацетилхолина и его разрушение. В результате взаимодействия этих процессов происходило накопление истинной действующей на желудочек («рецептор ацетилхолина») концентрации ацетилхолина.

Порядок опыта был следующий. Желудочек в течение 15 мин. обрабатывался фосфаколом ( $10^{-5}$  г/мл) или тетраэтилпиروفосфатом ( $10^{-5}$  г/мл) для инактивации собственной холинэстеразы. Затем определяли эффективность действия разных концентраций ацетилхолина на желудочек и вычерчивали кривую зависимости амплитуды сокращений желудочка (в %) от концентрации ацетилхолина. После этого в перфузионную жидкость добавляли определенное количество раствора сывороточной холинэстеразы. При введении ацетилхолина с постоянной скоростью в начале инъекции наступало прогрессирующее угнетение амплитуды сокращений сердечной мышцы. Через некоторое время, несмотря на продолжающееся введение ацетилхолина, амплитуда сокращений достигала постоянного уровня. После окончания инъекции амплитуда сокращений восстанавливалась вследствие разрушения ацетилхолина в канюле.

Полученные кимограммы по кривой зависимости амплитуды сокращений от концентрации ацетилхолина пересчитывали на соответствующие амплитудам его концентрации и вычерчивали в виде кривых.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На описанной модели «нерв-мышца» было изучено изменение действующей на холинорецепторы концентрации ацетилхолина в следующих вариантах опытов.

**Накопление ацетилхолина в «межсинаптическом» пространстве при введении ацетилхолина с постоянной скоростью, когда в канюлю не добавляли холинэстеразу ( $N=0$ ).**

На рис. 1 приведена кимограмма и соответствующая ей кривая накопления ацетилхолина в канюле (прямая линия левой части рисунка) при введении ацетилхолина с постоянной скоростью. Экспериментальная кривая идет параллельно теоретической, отставая от нее на 20 сек. Аналогичное смещение экспериментальной кривой имело место во всех опытах (рис. 2, 3, 4) и, по-видимому, объясняется слишком большим «межсинаптическим» пространством, инертностью подающего ацетилхолин устройства и запаздыванием ответа сердечной мышцы на введение ацетилхолина.

**Разрушение ацетилхолина, когда прекращена подача ацетилхолина ( $M=0$ ) в «межсинаптическое» пространство, содержащее холинэстеразу.**

<sup>1</sup> Препарат сывороточной холинэстеразы изготовлен на Капинцевской биофабрике, серия 15, 12 XII 1958.

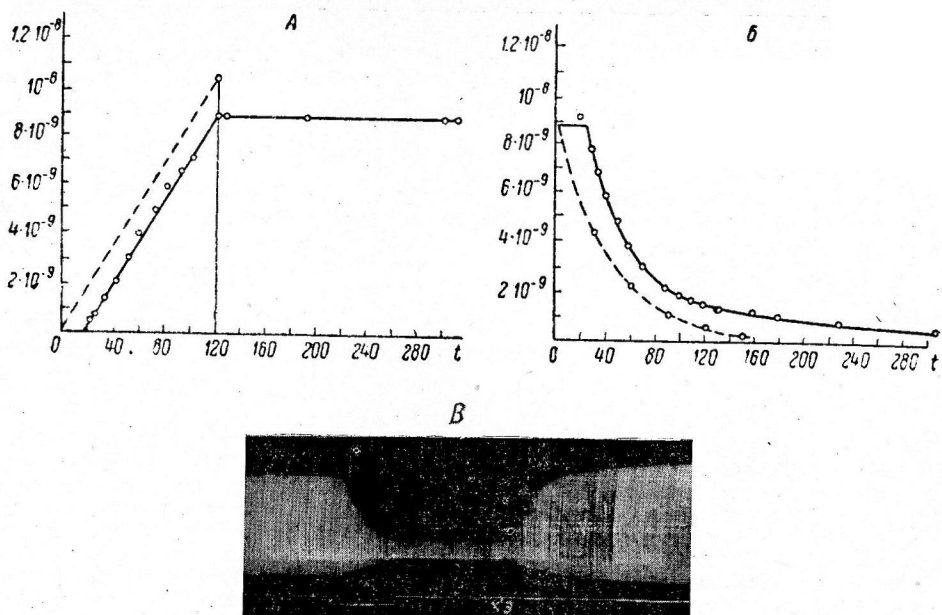


Рис. 1. Кинетика накопления (А) и разрушения (Б) ацетилхолина по данным кимограмм (В).

А — накопление ацетилхолина в канюле при полном отсутствии холинэстеразы; скорость введения ацетилхолина  $M = 1.9 \cdot 10^{-10}$  г/сек. После прекращения подачи ацетилхолина (вертикальная линия) уровень его в канюле не меняется в течение 300 сек. Б — кинетика разрушения ацетилхолина холинэстеразой в концентрации  $0.5$  мг/мл ( $N = 2.31 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ ); на фоне неизменного уровня ацетилхолина (см. А) введена холинэстераза из расчета, чтобы ее концентрация в канюле была  $0.5$  мг/мл. В — кимограммы данных опыта.

Сплошная линия на А и Б, данные опыта; штриховая — теоретическая кривая. На этом и других рисунках: по оси ординат — концентрация ацетилхолина (в г/мл); по оси абсцисс — время (в сек.). На всех кимограммах отметка раздражения — время инъекции ацетилхолина; хэ — момент введения холинэстеразы.

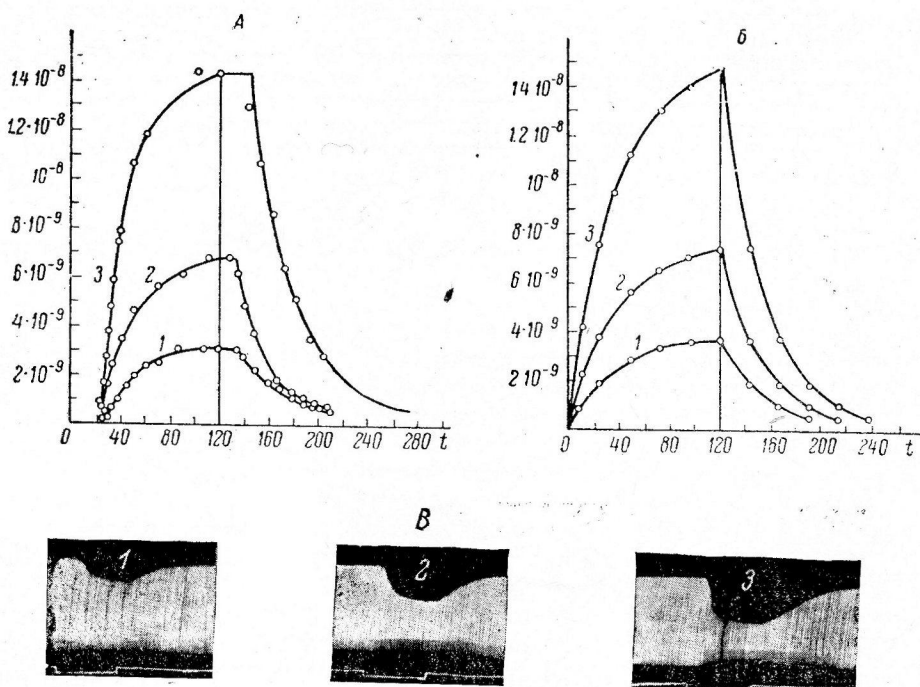


Рис. 2. Кинетика накопления ацетилхолина в канюле при постоянной концентрации холинэстеразы при разных скоростях введения ацетилхолина.

Объяснение текста.



В этом случае наблюдается постепенное восстановление амплитуды сокращений желудочка. Полученная кривая (рис. 1, Б и правая часть кимограммы рис. 1) изменения концентрации ацетилхолина соответствует уравнению (2).

Изменение скорости введения ацетилхолина ( $M$ ) при постоянной концентрации холинэстеразы ( $N$ ).

На рис. 2 приведены экспериментальные и теоретические кривые, показывающие, что при увеличении скорости введения ацетилхолина с  $1.7 \cdot 10^{-10}$  до  $6.8 \cdot 10^{-10}$  г/сек. (т. е. в 4 раза) возрастает не только

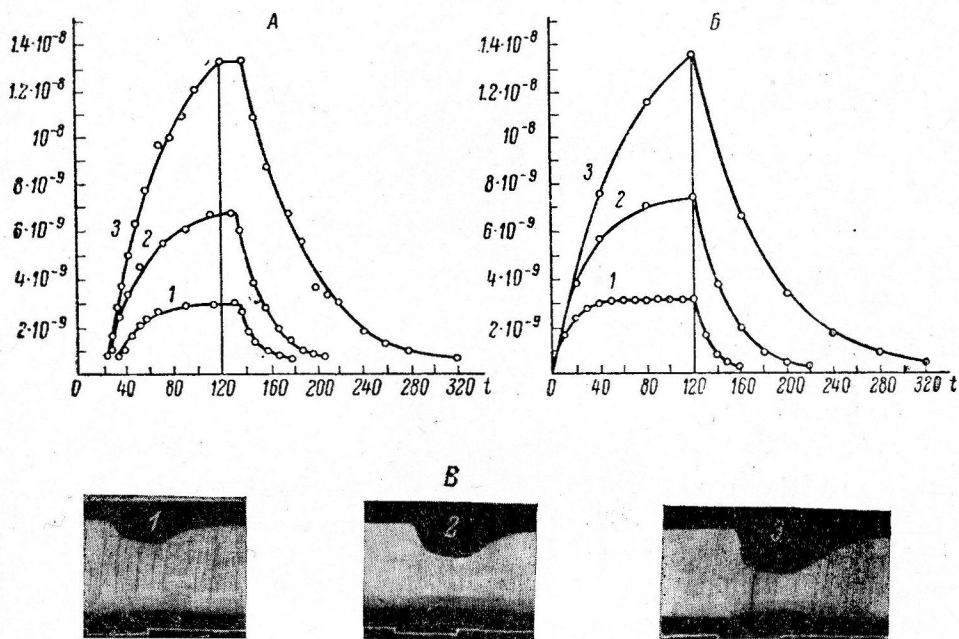


Рис. 3. Кинетика накопления ацетилхолина в канюле при постоянной скорости введения ацетилхолина и при разных концентрациях холинэстеразы.

Кимограммы (B): 1 — концентрация холинэстеразы 0.25 мг/мл ( $N = 1.65 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ ); 2 — 0.5 мг/мл ( $N = 3.3 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ ); 3 — 1.0 мг/мл ( $N = 6.6 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ ). Скорость введения ацетилхолина  $3.4 \cdot 10^{-10}$  г/сек.

А — экспериментальные кривые накопления ацетилхолина, вычерченные по данным кимограмм 1, 2, 3; Б — теоретические кривые: 1 —  $M = 2.7 \cdot 10^{-10}$  г/сек.,  $N = 1.7 \cdot 10^{-2}$ ; 2 —  $M = 2.7 \cdot 10^{-10}$  г/сек.,  $N = 3.5 \cdot 10^{-2}$  сек.; 3 —  $M = 2.7 \cdot 10^{-10}$  г/сек.,  $N = 6.9 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ .

степень уменьшения амплитуды сокращений, но и длительность всего цикла, в течение которого происходит развитие максимального эффекта и последующее восстановление. На рис. 2: А — экспериментальные кривые накопления ацетилхолина, вычерчены по данным кимограмм (B, 1, 2 и 3); Б — теоретические кривые, где 1 —  $M = 1.2 \cdot 10^{-10}$  г/сек.,  $N = 3.1 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ ; 2 —  $M = 2.4 \cdot 10^{-10}$  г/сек.,  $N = 3.1 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ ; 3 —  $M = 4.8 \cdot 10^{-10}$  г/сек.; Б — кимограммы: 1 — скорость введения ацетилхолина  $1.7 \cdot 10^{-10}$  г/сек.; 2 —  $3.4 \cdot 10^{-10}$  г/сек.; 3 —  $6.8 \cdot 10^{-10}$  г/сек. Концентрация холинэстеразы 0.5 мг/мл ( $N = 3.3 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ ). Отметка раздражения на кимограмме — время инъекции ацетилхолина; сокращения желудочка в ритме 30 в 1 мин. от одиночных индукционных ударов.

Изменение концентрации холинэстеразы ( $N$ ) при постоянной скорости введения ацетилхолина ( $M$ ).

На рис. 3. приведены данные, показывающие, что при увеличении концентрации холинэстеразы в 4 раза (с 0.25 до 1.0 мг/мл) наряду с умень-

шением продолжительности полного цикла уменьшается и максимальный уровень ацетилхолина.

Пропорциональное увеличение скорости введения ацетилхолина и концентрации холинэстеразы.

При одновременном и пропорциональном увеличении концентрации холинэстеразы и скорости введения ацетилхолина конечная действующая на желудочек его концентрация не изменяется. Время же, необходимое для достижения максимальной концентрации, и время, необходимое для разрушения ацетилхолина, значительно сокращается (рис. 4).

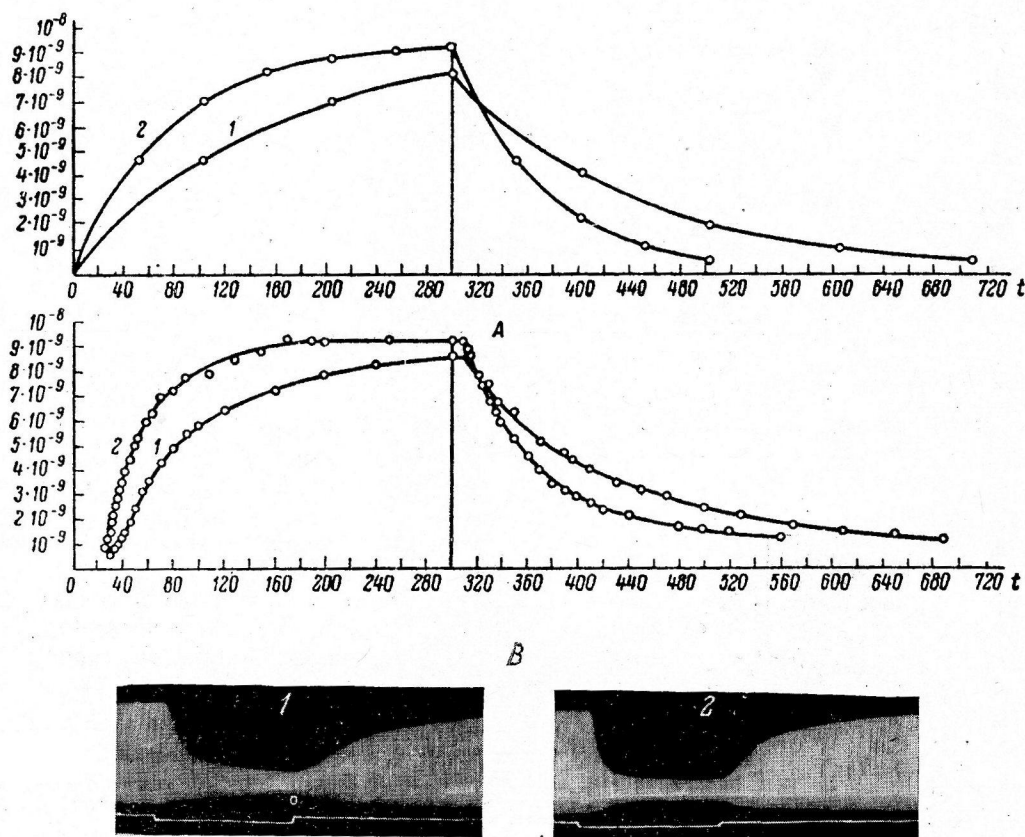


Рис. 4. Кинетика накопления ацетилхолина в каньоле при пропорциональном изменении скорости введения ацетилхолина и концентрации холинэстеразы.

Кимограммы: 1 — скорость введения ацетилхолина  $M = 0.7 \cdot 10^{-10}$  г/сек., концентрация холинэстеразы 0.1 мг/мл ( $N = 7.8 \cdot 10^{-3}$  сек. $^{-1}$ ); 2 —  $M = 1.4 \cdot 10^{-10}$  г/сек., концентрация холинэстеразы 0.2 мг/мл ( $N = 1.44 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ ). А — экспериментальные кривые накопления ацетилхолина, вычерченные по данным кимограмм 1 и 2; Б — теоретические кривые: 1 —  $M = 0.64 \cdot 10^{-10}$  г/сек.,  $N = 6.7 \cdot 10^{-3}$  сек. $^{-1}$ ; 2 —  $M = 1.26 \cdot 10^{-10}$  г/сек.,  $N = 1.33 \cdot 10^{-2}$  сек. $^{-1}$ .

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Уравнения кинетики накопления (3) и разрушения (2) ацетилхолина в процессе передачи нейро-эффекторных влияний показывают, что скорость передачи влияний в холинергической системе зависит от скоростей процессов выделения и разрушения ацетилхолина. Чем выше скорости обоих процессов, тем быстрее при раздражении нерва образуется максимальная концентрация ацетилхолина в области холинорецепторов и тем быстрее разрушается этот ацетилхолин по окончании раздражения нерва, т. е. тем выше лабильность нейро-эффекторной системы.

Однако высокие скорости обоих процессов являются необходимым, но не достаточным условием эффективной передачи нервных импульсов.

Так, если холинорецепторы и холинэстераза будут расположены в различных частях нервно-мышечного соединения, то фактором, лимитирующим скорость процесса передачи возбуждения, окажется время диффузии ацетилхолина от рецептора к холинэстеразе.

Данные, полученные в опытах на сердце лягушки и на модели «синапса», позволяют предположить, что для наибольшей эффективности передачи нервных влияний на мышцу необходимо присутствие активной холинэстеразы в том же месте, где находятся рецепторы ацетилхолина. Только в этом случае могут быть обеспечены высокие скорости накопления ацетилхолина в области рецепторов при раздражении нерва и разрушение выделившегося ацетилхолина после окончания раздражения.

Эта точка зрения, вытекающая из уравнения (3), описывающего кинетику процесса накопления ацетилхолина в области рецепторов, находится в соответствии с современными наблюдениями по локализации холинэстеразы в синаптической области. Большой экспериментальный материал, полученный за последние 10 лет, свидетельствует о том, что именно в постсинаптической мембране субнейрального аппарата эффекторной клетки, в которой расположены рецепторы ацетилхолина, находится холинэстераза высокой концентрации (Португалов, Яковлев, 1951; Португалов, 1955; Couteaux, Taxi, 1952; Waser, 1958; Gerebtzoff, 1959). Таким образом, можно утверждать, что наличие в синаптической бляшке мощного аппарата для секреции ацетилхолина и присутствие активной холинэстеразы в постсинаптической мембране, где расположены рецепторы ацетилхолина, создают необходимую биохимическую предпосылку для осуществления высоких скоростей процессов накопления и разрушения ацетилхолина, для осуществления своеобразного «химического укола» эффекторной клетки ацетилхолином. Очевидно, что чем выше будут скорости процессов выделения и разрушения ацетилхолина, тем «острее» будет ацетилхолиновый «укол», тем эффективнее, согласно закону Дюбуа-Реймона, будет это химическое раздражение клетки.

С другой стороны, следует иметь в виду, что химическое раздражение клетки (так же, как и электрическое) не может быть слишком кратковременным. Если это химическое раздражение будет длиться меньше полезного времени, то оно станет неэффективным, что вытекает из закона силы — длительности раздражения, выведенного Нернстом.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Португалов В. В. Очерки гистофизиологии нервных окончаний. Медгиз, М., 1955.
- Португалов В. В., В. А. Яковлев, ДАН СССР, 78, № 5, 1021, 1951.
- Турпаев Т. М., Изв. АН СССР, серия биол., № 4, 120, 1952.
- Anand Bal. K., Am. Journ. exper. Physiol., 168, 218, 1952.
- Augustinsson K. B., Acta physiol. scand., 15, Suppl. 52, 1948.
- Clark A. J., J. Rowentós., Quart. Journ. exper. Physiol. (London), 28, № 2, 155, 177, 1938.
- Clark A. J., J. Rowentós., E. Stedman, Ellen Stedman, Quart. Journ. exper. Physiol. (London), 28, № 1, 77, 1938.
- Couteaux R., J. Taxi, Arch. Anat. microsc. et morphol. exper., 41, 1952.
- Gerebtzoff M. A. Cholinesterases. A Histochemical Contribution to the Solution of Some Functional Problems. Pergamon Press. London, New York, Paris, Los Angeles, 1959.
- Lorenz M., F. Jung, Naunyn-Schmiedeberg's Archiv, 207, 372, 1949.
- Rosenblueth A. The transmission of nerve impulses at neuroeffector junctions a. peripheral synapses. New York, 1950.
- Waser P. G., Helv. Physiol. Acta, 16, 171, 1958.

Поступило 28 VII 1961

РОЛЬ ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
В ФОРМИРОВАНИИ РЕАКЦИЙ ПОДКОРКОВОГО  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Ф. П. Ведяев

Лаборатория сравнительной физиологии и патологии Института  
экспериментальной медицины АМН СССР, Ленинград

В трудах И. П. Павлова неоднократно подчеркивается различие функциональных свойств структур коркового и подкоркового уровней. На основании исследований своих сотрудников (В. В. Рикман, Д. И. Соловейчик, М. К. Петрова, Г. П. Зеленый и др.), он пришел к заключению, что с «...физиологической точки зрения подкорковые центры характеризуются инертностью как в отношении раздражения, так и тормозных процессов».<sup>1</sup> Обнаружение различий в свойствах нервных процессов коры и подкорки позволяет считать, что деятельность ц. н. с. определяется помимо других моментов и функциональной характеристикой различных его отделов. Отсюда вытекает важность и необходимость изучения параметров функционального состояния (возбудимость, лабильность, суммационная способность) различных этажей ц. н. с.

Эту задачу для экспериментального изучения ставили Н. Е. Введенский и А. А. Ухтомский. Н. Е. Введенский писал, что «...изучение других физиологических аппаратов (кроме нервно-мышечного аппарата, — примечание Ф. В.) станет гораздо более плодотворным, если к ним также применить закон относительной лабильности».<sup>2</sup> А. А. Ухтомский (1909, 1911) подчеркивал важность классификации центров по степени лабильности, необходимость точного определения путей, по которым происходят интрацентральные передачи импульсов. В связи с этим необходимо отметить, что большинство работ по физиологии подкорковых отделов головного мозга проведено в аспекте изучения локализации функций, и внимание сосредоточивалось на описательной стороне вопроса. Эти исследования, начиная с работ Ферье (Ferrier, 1876), Нотнагеля (Nothnagel, 1879), В. М. Бехтерева (1903) и др., внесли значительный вклад в изучение роли подкорковых образований в регуляции вегетативной и соматической сферы организма.

Одним из перспективных методов изучения функций подкорковых образований является метод локального электрического раздражения нервных структур в условиях хронического опыта. В работах Н. А. Рожанского (1957), А. Б. Когана (1949, 1959) и их сотрудников (Лагутина, 1955; Николаева, 1955; Урманчеева, 1957, и др.) вопрос о функциональной характеристике подкорковых центров получил экспериментальное развитие. Н. А. Рожанский писал, что изучение подкорковых структур необходимо проводить комплексно, в частности методом хронически вживленных электродов, с испытанием свойств подэлектродного участка прямыми раздражениями при разных вариациях тока (сила, частота, форма) и с учетом при этом локализации раздражаемых структур (Рожанский, Урманчеева, 1955).

<sup>1</sup> И. П. Павлов, Полн. собр. соч., 3, кн. 2, 403, Изд. АН СССР, 1951.<sup>2</sup> Н. Е. Введенский, Полн. собр. соч., 3, 92, Изд. ЛГУ, 1952.



Первые экспериментальные данные о функциональных различиях клеточных (кора) и проводниковых (белое вещество мозга) структур ц. н. с. были получены Н. А. Бубновым и Р. Гейденгайном (Bubnoff, Heidenhain, 1881). Они показали, что при раздражении двигательной зоны коры больших полушарий наблюдается затяжная мышечная реакция с длительным периодом последствия, в отличие от эффекта раздражения проводящих путей, который характеризуется быстрым началом и отсутствием последствия. В дальнейшем этот вопрос был подвергнут систематическому исследованию в классической работе А. А. Ухтомского «О зависимости кортикальных двигательных эффектов от побочных центральных влияний» (1911). Исследуя этот вопрос с новых позиций и учитывая исходное функциональное состояние раздражаемых структур, физическую характеристику раздражителя, физическую иррадиацию электрического раздражения и физиологическую иррадиацию возникающего при этом возбуждения, А. А. Ухтомский получил ряд новых капитальных фактов, которые привели к выводу о динамике лабильности центральных нервных аппаратов и ее роли в оформлении рефлекторной реакции. Успехи дальнейшего изучения вопроса были обусловлены созданием новой аппаратуры с возможностью точного варьирования амплитуды, частоты, формы, длительности электрических стимулов, в результате чего выполнено большое количество исследований, показавших трансформацию двигательного эффекта в зависимости от изменения параметров электрического раздражения (Boynton, Hines, 1933; Hines, 1940; Lilly, Austin, Chambers, 1952; Mihailovic, Delgado, 1956; Brown, Brackett, 1958). Эти исследования еще раз подтвердили положение Н. Е. Введенского о функциональной подвижности нервных аппаратов. Специальное отношение к обсуждаемому вопросу имеет работа Н. П. Бехтерева (1951). Полученные ею факты свидетельствуют о том, что возбудимость и лабильность вегетативных образований коры больших полушарий выше, нежели двигательных образований. Чарли Кар и Теодор Расмуссен (Cure, Rasmussen, 1954) показали, что варьирование амплитуды, частоты и длительности стимулов приводит к трансформации двигательной реакции в ответ на раздражение определенных точек прецентральной извилины коры больших полушарий. Многие авторы для других целей использовали различные токи, однако в этих исследованиях не было сделано выводов о функциональной характеристике центральных нервных аппаратов.

Имеются данные о различиях функциональных характеристик центров спинального уровня. Так, Е. К. Жуков и М. Я. Кунцова (1957), М. Я. Кунцова (1958) установили, что лабильность спинальных центров, имеющих отношение к иннервации тетанических нервно-мышечных приборов, выше, чем лабильность центров, ведающих регуляцией тонических аппаратов. Значение физической характеристики электрического раздражения в преобразовании типа реакции ставит вопрос о роли качества раздражения в формировании подкорковых реакций. Этот фактор имеет не только методическое значение, но и вносит в исследование новый смысл.

Как известно, в широком биологическом плане проблема качества раздражителя получила развитие в работах Д. А. Бирюкова и его сотрудников. Особенно рельефно роль этого фактора выступает на примере образования временных связей, т. е. на более высоком уровне нервной интеграции. Развиваемые Д. А. Бирюковым (1954, 1960) взгляды по этому вопросу привели к заключению о ведущем значении экологически адекватных раздражителей в формировании рефлекторной деятельности животных в филогенезе.

На подкорковое раздражение определенной характеристики возникает четкая вегетативная реакция, тогда как другая частота или амплитуда тока воспроизводит только двигательную реакцию. Если не придавать специального значения физической характеристике раздражения, то можно прийти к принципиально разным выводам о роли раздражаемых структур в регуляции вегетативных или (в другом случае) двигательных функций. Вероятно поэтому, многие старые исследования по физиологии подкорковых центров имеют лишь исторический интерес.

Задачей настоящей работы является изучение трансформации различных подкорковых реакций в зависимости от изменения физической характеристики электрического раздражения. Подобное исследование, вероятно, позволит дать более конкретную характеристику различных подкорковых образований по параметрам их функционального состояния (возбудимость, лабильность, суммационная способность).

## МЕТОДИКА

Опыты выполнены на кроликах, которым предварительно вживляли в различные пункты подкорковой области нихромовые электроды по методу А. Б. Когана (1952). Межполюсное расстояние было 0.5—2 мм. Раздражение производили с помощью генератора прямоугольных импульсов, варьируя при этом частоту, амплитуду и длительность раздражающих стимулов. Кролика помещали в клетку размером 180×50×50 см, в которой животное могло относительно свободно передвигаться. После того как находили амплитудный порог раздражения (при частоте 50—60 гц), испытывали различные частоты стимулов (от 3 до 600 гц). Другим показателем функциональ-

ных свойств подкорковых структур является определение суммационной способности. Для этого за 5—10 сек. до порогового раздражения применялось подпороговое раздражение. Возрастающее интенсивности или длительности реакции расценивалось как критерий суммационной способности. Выполнены два варианта опытов: по методике свободного поведения и с фиксацией животного. Второй вариант опытов проводился в случаях, когда требовалась кимографическая регистрация реакции для более точного определения ее времени, а также на кроликах, у которых наблюдались преимущественно реакции проводникового типа. В этих случаях кролика в специальном халатике помещали в звукоизолированную камеру. При этом регистрировались дыхание и движения всех конечностей (каждой в отдельности) по методике Н. Н. Поляковой (1955). Исследование всегда завершалось макроскопическим определением локализации электродов. Некоторые морфологические препараты подвергались микроскопическому исследованию. Локализация электродов сопоставлялась со схемами фронтальных срезов мозга кролика, взятыми из атласа Винклера и Поттера (Wincler, Potter, 1941). Обследовано 68 пунктов подкорковой области. Основные пункты местоположения раздражающих электродов нанесены на схемы фронтальных срезов мозга (рис. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной задачей исследования было изучение функциональных особенностей различных подкорковых образований (возбудимость, зависимость реакции от частотной характеристики раздражения, длительность реакции, суммационная способность). Решение этой задачи мы начали с определения типов подкорковых реакций.

Опыты показали, что при раздражении подкорковых образований в условиях методики свободного поведения наблюдаются 3 типа реакций.

Реакции, возникающие при раздражении проводниковых структур. Они характеризуются вовлечением в реакцию определенных мышечных групп и проявляются в виде элементарных движений (жевание, тремор, движения отдельных конечностей и т. д.). Характерным для этих реакций с точки зрения их функциональной характеристики является: незначительный латентный период; преобразование в зависимости от частоты раздражения (например, раздражение с частотой 3 гц вызывает тремор конечности, синхронный с частотой раздражения, 30 гц — вызывает сокращение конечности); отсутствие последствия; отсутствие суммации раздражений; отсутствие опережающих вегетативных (в частности, дыхательного) компонентов.

Биологически целесообразные реакции. Это сложные безусловные рефлексы: оборонительные (пассивно- и активно-

оборонительные), ориентировочные, а также реакции, типа пищевого поведения. С точки зрения функциональной характеристики необходимо отметить следующее. В зависимости от интенсивности раздражения в большинстве случаев ответ при раздражениях небольшой силы проявляется

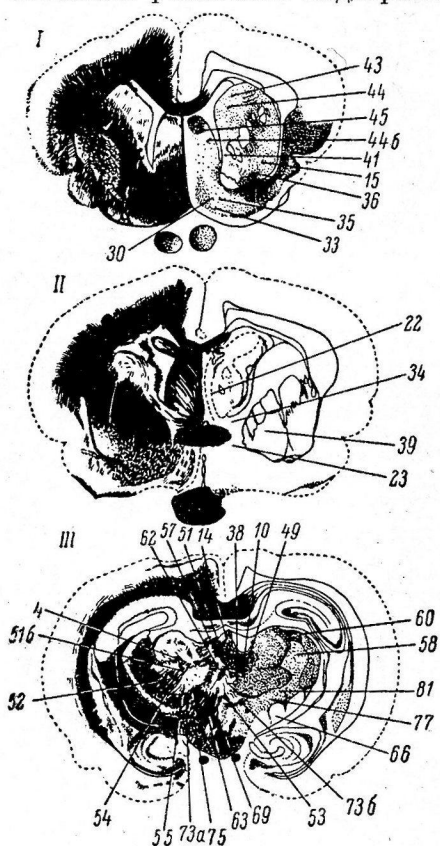


Рис. 1. Локализация раздражающих электродов [схемы (I, II, III) фронтальных срезов мозга кролика, по атласу Винклера и Поттера (Wincler, Potter, 1941)].

Цифры — номера электродов, соответственно — номера подопытных кроликов.

как ориентировочная реакция, при увеличении силы раздражения проявляется реакция типа безусловного, сложного рефлекса, наблюдается наличие последствия, которое проявляется либо в повышении двигательной активности животного, либо, наоборот, в угнетении, в развитии тормозного состояния.

**З а т я ж н ы е   п о з н о т о н и ч е с к и е   р е а к ц и и.** Некоторые из этих реакций напоминали эпилептиформные (Ведяев, 1960а). Характерным для реакций этого типа было: наличие латентного периода (15—25 сек.); постепенность развития; наличие тонического и клонического компонентов реакций; наличие вегетативных компонентов; выраженная суммационная способность.

**З а в и с и м о с т ь   п о д к о р к о в ы х   р е а к ц и й   о т   ч а с т о т н о й   х а р а к т е р и с т и к и   р а з д р а ж е н и я.** Варьирование частоты электрического раздражения мы использовали как прием для изучения лабильности подэлектродных нервных структур. Критерием лабильности являлась та частота прямоугольных стимулов в 1 сек., при которой наблюдается наиболее выраженный эффект. Наши опыты выявили 3 варианта зависимости протекания подкорковых безусловных рефлексов от изменения частотного спектра электрического раздражения (рис. 2, А).

Первый вариант характеризуется тем, что при изменении частотной характеристики раздражения (последовательно: 10, 15, 30, 60, 100, 150, 300 гц) наблюдается формирование реакции, типичной для данной раздражаемой структуры, с ослаблением ее после 150 гц.

Второй вариант этой зависимости характеризуется тем, что специфическая биологическая реакция (оборонительная, и в особенности пищевая) проявляется лишь на узкий диапазон частот раздражения. На других же частотах проявляется реакция биологически другого типа (ориентировочная при низких частотах и познотоническая при более высоких). В данном случае имеет место раздражение структур, причастных к проявлению определенного безусловного, в частности, пищевого рефлекса. Специфичность этих структур характеризуется и избирательным отношением к частотной и амплитудной характеристике раздражения. У животного проявляется пищевая реакция лишь на 40 или в другом случае 60 гц частоты раздражения: например, у кролика № 82 на раздражение 2.5 в 60 гц, 3 в 60 гц — ориентировочно-поисковая реакция с обнюхивательными движениями. Раздражение 3.5—4 в 60 гц вызывает пищевую реакцию, которая длится лишь в течение действия раздражения. Однако превышение интенсивности раздражения по его частоте и амплитуде воспроизводит реакцию другого типа, осложненную иррадиацией возбуждения на новые рефлекторные дуги (познотонические или эпилептиформные реакции, таблица).

Еще одним аргументом, свидетельствующим о причастности раздражаемых структур к проявлению безусловного пищевого рефлекса, являются опыты с отведением биоэлектрических потенциалов в момент пищевого поведения у животных, у которых на раздражение наблюдалась пищевая реакция. Опыты показали, что при этом наблюдаются специфические электрофизиологические сдвиги, а именно «пачки» высокочастотных колебаний с частотой 5—6 в 1 сек. и длительностью 40—50 мсек.

Третий вариант эффектов в зависимости от частоты раздражения заключается в том, что изменение частотной характеристики раздражения в сравнительно широком диапазоне (15—300 гц) не меняет биологического типа реакции. Этот вариант чаще всего проявляется на примере ориентировочно-исследовательских реакций подкоркового происхождения (рис. 2, А и таблица).

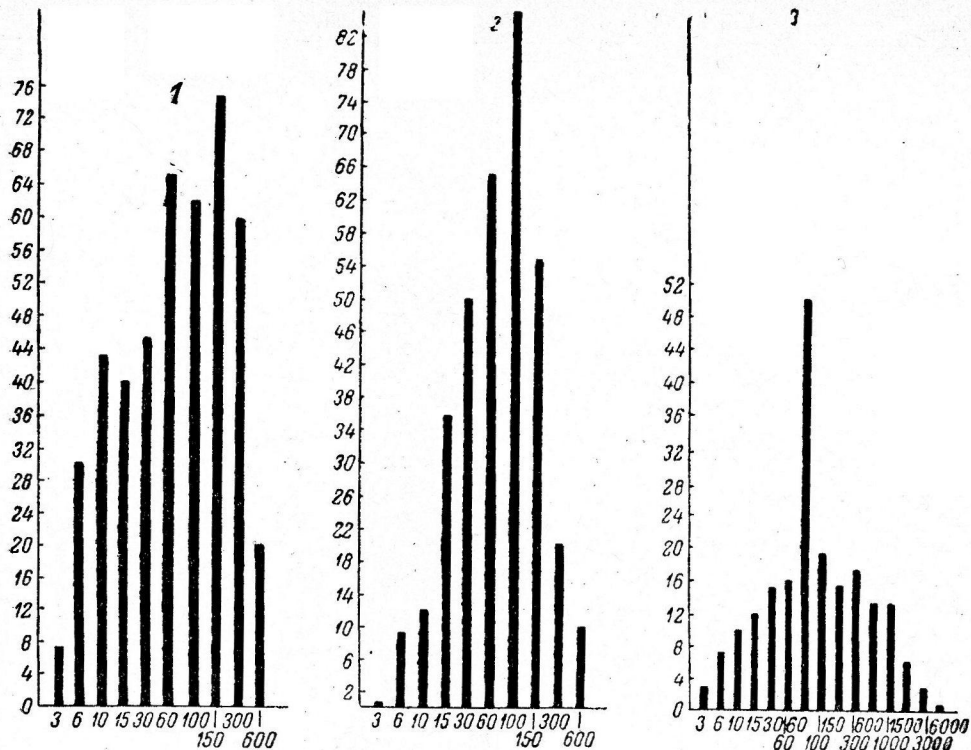
Нам представляется, что неодинаковое отношение подкорковых структур к частотному диапазону электрического раздражения свидетельствует о разной их функциональной подвижности (лабильности). Полученные факты говорят о том, что эти функциональные различия зависят, помимо

Выдержки из протоколов опытов, проведенных по методике свободного поведения

| Локализация электродов и номер подопытных животных | Характеристика электрического раздражителя |      | Динамика и симптоматика подкорковых реакций                                                                                                                                                         | Тип подкорковой реакции                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | вольт                                      | герц |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Медиальное ядро таламуса, № 51                     | 5                                          | 15   | Вздрагивает, общее тоническое напряжение, с места не сошел                                                                                                                                          | Реакция оборонительного типа, в последствии повышенная двигательная активность. Реакция формируется в зависимости от частоты характеристики раздражителя                                                                                                        |
|                                                    | 5                                          | 30   | Поступательно вытягивается вперед, подготовка к бегу                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                    | 5                                          | 60   | Прижимается к полу клетки, напряжен, беспокойство, ярость                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                    | 5                                          | 100  | Бросок, бег, наталкиваясь на препятствие бежит в обратную сторону, и так пока действует раздражение                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Вентральное ядро таламуса, № 76                    | 2.5                                        | 6    | Тремор головы, жевание, отклонение тела                                                                                                                                                             | Познотоническая затяжная реакция, с последующим переходом в эпилептиформную. В зависимости от частоты раздражения увеличивается интенсивность возбуждения не только на определенных рефлекторных дугах, но и проявляется его иррадиация на другие пути и центры |
|                                                    | 2.5                                        | 15   | Та же реакция, но интенсивнее, в конце — поисковая реакция. Длительность реакции 20 сек.                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                    | 2.5                                        | 30   | Жевание, отклонение (направо) и приподнимание туловища, отталкивающие движения левой передней лапой. Длительность реакции 40 сек.                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                    | 2.5                                        | 60   | Отклонение тела, жевание, преобладают тонические влияния, ритмические движения передней левой конечности. Длительность реакции 50 сек.                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                    | 2.5                                        | 100  | Такая же реакция, но интенсивнее, чаще ритмические движения конечности, падение животного, более глубокое и длительное последующее тормозное (депрессивное) состояние. Длительность реакции 80 сек. |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                    | 2.5                                        | 60   | Слабая ориентировочная реакция                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ретикулярное ядро таламуса, № 80                   | 5                                          | 10   | Поворот головы направо с ротацией, жевательные движения                                                                                                                                             | Ориентировочный рефлекс с переходом в эпилептиформную реакцию. Вариация характеристики раздражения изменяет и тип реакции                                                                                                                                       |
|                                                    | 5                                          | 30   | Та же реакция, но более интенсивная. Длительность — 27 сек. Затем поисковые движения                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                    | 5                                          | 60   | Эпилептиформная реакция с падением животного. Длительность — 55 сек.                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |

других моментов, и от локализации электродов. В большинстве случаев раздражение нейронных образований стрио-паллидарной области, аммонического рога вызывает наиболее интенсивные реакции (двигательные или вегетативные) на меньшую частоту раздражения (30—60 гц), тогда как при раздражении таламических ядер, а также проводящих элементов необходимы более высокие частоты (60—150 гц). На данном этапе нашего исследования еще трудно, конечно, наметить топографию подкорковых структур по параметрам функционального состояния. Однако уже полученные факты убеждают нас в том, что этот вопрос в отношении экспериментального исследования актуален и вполне выполним.





A

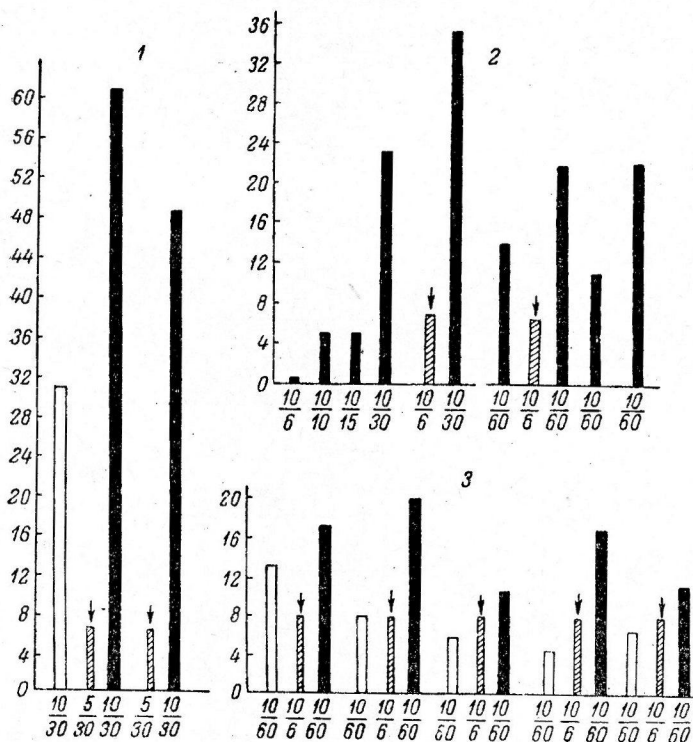


Рис. 2. Зависимость длительности подкорковой реакции от частотной характеристики раздражения (А) и суммационная способность раздражаемых структур (Б).

На А: 1 — кролик № 52 (n. ventralis th.); 2 — кролик № 47 (n. medialis th.); 3 — кролик № 42 (sept. pellucid). На Б: 1 — кролик № 47 (n. medialis th.); 2 — кролик № 42 (sept. pellucid); 3 — № 45 (n. caudatus). Белые столбики — длительность реакции на тестируемое раздражение; черные столбики — то же после предварительного подпорогового (стрелка) раздражения. По оси абсцисс: на Б — частота тока (в гц); на А — в числителе — напряжение (в в) в знаменателе — частота раздражения (в гц). По оси ординат — длительность реакции (в сек.).

В а р ь и р о в а н и е а м п л и т у д н о й х а р а к т е р и с т и к и л о к а л ь н о г о э л е к т р и ч е с к о г о р а з д р а ж е н и я, т а к ж е к а к и и з м е н е н и е е г о ч а с т о т н о г о с п е к т р а, я в л я е т с я в а ж н ы м у с л о в и е м т р а н с - ф о р м а ц и и б и о л о г и ч е с к о г о т и п а р е а к ц и и и е г о с и м п т о м а т и к и. О д н а к о в э т о й с в я з и н е о б х о д и м о о т м е т и т ь с л е д у ю щ у ю о с о б е н н о с т ь.

Если при вариациях частотой характеристики раздражения можно наблюдать постепенное формирование и интенсификацию той же реакции, то при изменении амплитуды раздражающего тока на первый план выступает сокращение латентного периода реакции, проявление ее симптомов в течение более короткого времени и, наконец, включение в реакцию новых компонентов. Можно думать, что эти явления зависят как от сдвигов возбудимости, так и от «территориальной» иррадиации возникшего возбуждения.

С у м м а ц и о н н а я с п о с о б н о с т ь п о д э л е к т р о д н ы х н е р в н ы х с т р у к т у р. Изучение суммационной способности подэлектродных участков осуществлялось ритмическим применением электрического раздражения пороговой амплитуды и частоты. Выявлены подэлектродные участки с выраженной способностью к суммации раздражений. Как можно видеть на рис. 3, 3, после 11 раздражений функциональное состояние раздражаемых структур изменяется в сторону повышения возбудимости с возникновением застойного очага возбуждения. На этом примере видно, что нанесенная серия раздражений суммировалась и привела к созданию длительно сохраняющегося сдвига функционального состояния. Этот пример мы рассматриваем как факт наличия суммационной способности раздражаемых структур.

Другим приемом, выявляющим суммационную способность, явилось применение заведомо подпороговых (по частоте или амплитуде тока) раздражений перед уже тестированным раздражением. Возникавший при этом прирост интенсивности реакции рассматривался нами как показатель суммации возбуждений. Один из подобных примеров приведен на рис. 3, 2. Видно, что предварительное нанесение подпорогового раздражения (5 в, 6 гц) приводит к значительному возрастанию последующего эффекта на пороговое раздражение (5в, 60 гц). Наряду с четко проявлявшейся суммационной способностью наблюдались и случаи отсутствия ее. Так, например, у кролика № 4 проявлялась устойчивость уровня функционального состояния к применяемому раздражению. На рис. 3, 1 видно, что даже серия раздражений (18), которая в каждом отдельном случае приводит к интенсивному двигательному эффекту (движения всех конечностей), не вызывает следового изменения возбудимости подэлектродных нервных структур. Изучение суммационной способности было продолжено нами и в условиях методики свободного поведения. Так же как и в вышеописанных опытах, наблюдалась различная выраженность суммационной способности (рис. 2, Б).

С целью более глубокого анализа реакций подкоркового происхождения нами проведена серия опытов, направленная на изучение вегетативных компонентов этих реакций. В частности, исследовался дыхательный компонент.

При раздражении определенных подкорковых образований (*n. caudatus*, *sept. pellucidum* ядра *thalamus*' а) наблюдались реакции стимуляции дыхательных движений. В ответ на раздражение других структур (*gl. pallidum*, *corn. ammonii*, *thalamus*), проявлялись реакции торможения внешнего дыхания. Фактами, относящимися к обсуждаемому вопросу, являются следующие. Амплитудный порог возбудимости структур для проявления дыхательного эффекта в 2 раза (и более) ниже, чем для проявления двигательной реакции. Необходим определенный узкий диапазон частоты электрических стимулов для выявления четкой дыхательной реакции (стимуляция или задержка дыхания). Варьируя физическую характеристику раздражения, можно наблюдать не только формирование

дыхательной реакции, но и проследить за взаимопереходами дыхательной реакции в двигательную и наоборот (рис. 4). Эти факты свидетельствуют, вероятно, о том, что тип реакции (двигательная или дыхательная) зависит не только от анатомической близости этих рефлекторных дуг к активному полюсу раздражающих электродов, но и от соответствия физической ха-

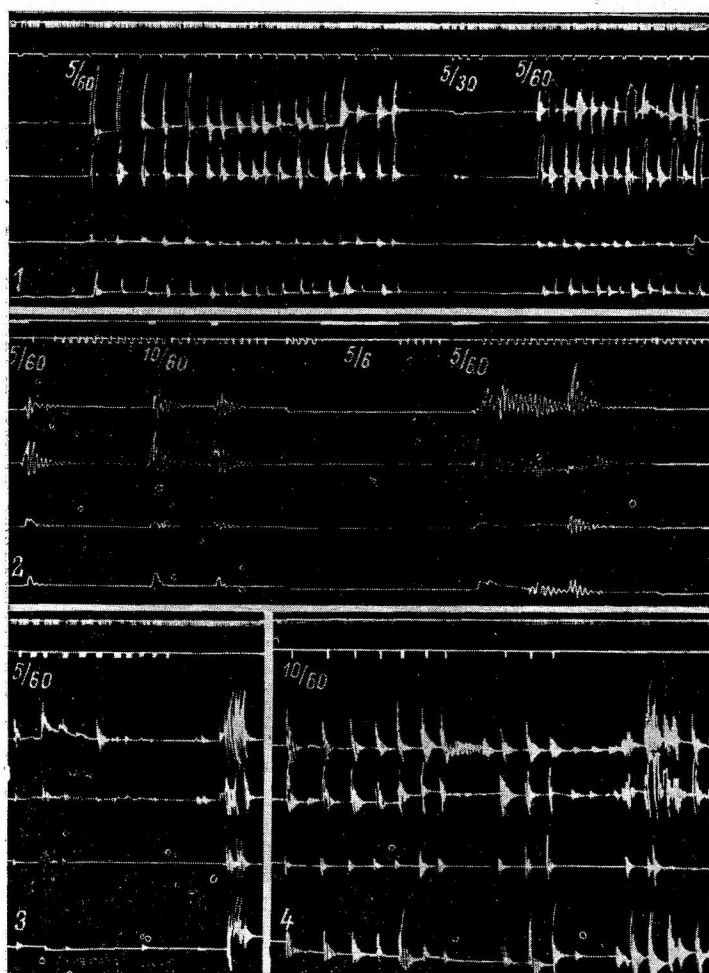


Рис. 3. Суммационная способность различных подэлектродных участков.

1 — отсутствие суммационного эффекта при ритмическом действии раздражения (кролик № 4 — *n. medialis th.*); 2 — наличие суммации после применения подпорогового (по частоте) раздражения (кролик № 14 — *n. habenulae th.*); 3 — суммационный эффект при ритмическом применении раздражения (кролик № 10 — *n. medialis th.*); 4 — большая степень суммации в ответ на более интенсивное раздражение (у того же кролика). Сверху вниз: отметка времени (в сек.); отметка раздражения (цифры в числителе — напряжение (в в), в знаменателе — частота раздражения (в гц); движения передней левой, правой, задней левой, правой конечностей.

рактеристики электрического раздражения параметрам функционального состояния изучаемых структур. Поэтому такой «функциональный» путь исследования (в условиях хронического эксперимента) может создать необходимые условия для выявления истинных физиологических отношений, сложившихся между определенными системами рефлекторных реакций.

Еще одной иллюстрацией плодотворности применения закономерностей, установленных школой Н. Е. Введенского, являются опыты, проведенные

нами с целью изучения механизма действия проникающей радиации. Для более глубокого понимания этого вопроса будет иметь значение попытка обнаружить начальные функциональные изменения. Одним из фактов, полученных в этих опытах, явилась устойчивость порога возбудимости под влиянием облучения (Ведяев, 19606).

Анализ целостных реакций, возникающих при раздражении подкорковых структур после облучения, позволяет отметить увеличение длительности реакции, т. е. на тот же порог раздражения она делается более затяжной, а процесс ее обуславливающий — более инертным. Вероятно,

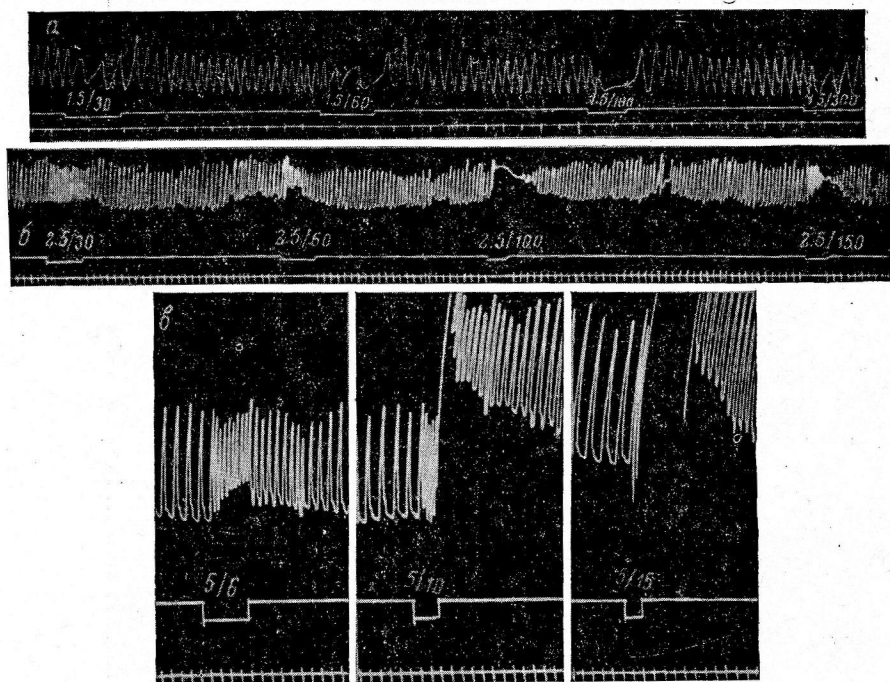


Рис. 4. Значение частотной характеристики раздражения в формировании дыхательной реакции и трансформации ее в двигательную.

а — реакция торможения дыхания (кролик № 23 — *gl. pallidum*); б — реакция стимуляции дыхания (кролик № 25 — *sept. pellucid*); в — переход дыхательной реакции в двигательную при повышении частоты раздражения (кролик № 55 — на границе между *n. ret. th.* и *n. ventralis th.*) Цифры в числителе — напряжение (в в), в знаменателе — частота (в гц). Сверху вниз: пневмограмма, отметка раздражения, отметка времени (в сек.).

более затяжной характер реакции свидетельствует о снижении функциональной подвижности центров в понимании Н. Е. Введенского. Более конкретным доказательством снижения лабильности после облучения является изменение зависимости реакции от частотной характеристики раздражителя. После облучения более интенсивная и инертная реакция наблюдается при меньших частотах раздражения (60 гц), чем до облучения (100 гц). В данном случае мы имеем достаточно точный тест снижения лабильности. На основании сопоставления этих двух параметров функционального состояния (возбудимость и лабильность) мы пришли к заключению, что после облучения лабильность, как свойство нервных структур, нарушается раньше по сравнению с другими показателями функционального состояния (возбудимость).

Одним из факторов, который может влиять на динамику изучаемых показателей, является структурное состояние подэлектродных нервных элементов. Естественно допустить, что реактивные процессы (дегенерация, образование глиозной капсулы, макро- и микроскопические последствия



возможных кровоизлияний и воспалительных процессов) в пунктах локализации электродов не безразличны по отношению к сдвигам порога возбудимости, а также к частотной характеристике раздражения. В этой связи наш опыт работы показывает, что влияние этих структурных моментов особенно ощутимо в течение первых 7—8 дней после вживления электродов. В дальнейшем, в течение последующих 20—25 дней, порог возбудимости от опыта к опыту значительно не меняется, без изменений остается и структура вызываемой реакции. Особенно стабильны эти показатели, когда электроды расположены в нейронных, ядерных образованиях в отличие от локализации их в отделах мозга, богатых проводящими элементами (белое вещество). Однако окончательно убедиться в сравнительном «благополучии» подэлектродного тканевого участка можно лишь при микроскопическом исследовании.

Таким образом, из приведенных данных следует, что при раздражении различных подкорковых структур возникают безусловные рефлексы, отличающиеся по своей сложности, биологическому значению, симптоматике. Необходимо особо подчеркнуть, что многообразие этих целостных реакций зависит не только от раздражения морфологически разных структур, но является и результатом применения электрического раздражения различной физической характеристики. Отсюда вытекает важность учета конкретных функциональных свойств нервных аппаратов в формировании рефлекторных реакций. Обнаруженная четкая зависимость протекания реакций от амплитудной и частотной характеристики раздражения, а также неодинаковая степень выраженности суммационной способности в разных структурах выдвигают как исследовательскую задачу вопрос о роли параметров функционального состояния в деятельности разных уровней нервной системы. Такой путь исследования позволит более конкретно подойти к изучению особенностей нервных процессов на разных этапах ц. н. с., а также в филогенезе (Орбели, 1949; Бирюков, 1960).

Дальнейшие перспективы исследования механизмов деятельности ц. н. с. будут обусловлены не только идейным единством учений И. П. Павлова и Н. Е. Введенского, но и их самым тесным творческим сочетанием непосредственно в эксперименте.

## ВЫВОДЫ

1. При раздражении различных подкорковых образований наблюдаются три типа реакций: проводниковые, сложнейшие безусловные рефлексы и познотонические реакции. Их проявление обусловлено, вероятно, не только различием нервных структур (локализацией электродов), но и функциональным взаимодействием центров, т. е. констелляцией центров (по А. А. Ухтомскому). Возбуждение, возникшее в одних структурах, распространяется по функционально однородным рефлекторным дугам и в конечном итоге обуславливает целостный характер реакции.

2. Различия в функциональных характеристиках подкорковых образований лежат в основе неисчерпаемой пластичности ц. н. с. Полученные данные позволяют считать подкорку, состоящей из образований с очень разнообразной функциональной характеристикой. Отсюда вытекает вывод, что при рассмотрении корково-подкорковых взаимоотношений необходимо не только структурно конкретизировать рефлекторную дугу, но и учитывать роль параметров функционального состояния центральных нервных аппаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бехтерев В. М. Основы учения о функциях мозга, в. 1. СПб., 1903.  
Бехтерева Н. П. Сравнительная характеристика возбудимости вегетативного и двигательного аппаратов при электрическом раздражении коры головного мозга. Дисс. Л., 1951.

- Бирюков Д. А., Уч. зап. ЛГУ, в. 37, № 176, 273, 1954; Экологическая физиология нервной деятельности. Медгиз, 1960.
- Введенский Н. А. (1892), Полн. собр., соч., 3, 92, Изд. ЛГУ, 1952.
- Ведяев Ф. П., Физиолог. журн. СССР, 44, № 2, 167, 1960а; Тр. Инст. экспер. мед. АМН СССР, 482, Л., 1960б.
- Жуков Е. К., М. Я. Кунцова, Тез. докл. Научн. конфер., посвящ. парабозу Н. Е. Введенского, 46, ЛГУ, 1957.
- Коган А. Б. Электрофизиологическое исследование центральных механизмов некоторых сложных рефлексов. Медгиз, 1949; Методика хронического вживления электродов для отведения потенциалов и раздражения мозга. М., 1952; Тез. докл. IX съезда физиолог., биохим., фармаколог., 3, 16, Москва—Минск, 1959.
- Кунцова М. Я., Бюлл. экспер. биолог. и мед., № 8, 15, 1958.
- Лагутина Н. И. Исследование центральных механизмов пищевых, оборонительных, ориентировочных и других рефлексов. Дисс. Л., 1955.
- Николаева Н. И., Физиолог. журн. СССР, 41, № 1, 19, 1955.
- Орбели Л. А. Вопросы высшей нервной деятельности. Изд. АН СССР, 1949.
- Павлов И. П. (1930), Полн. собр. соч., 3, кн. 2, 107, 117, 119, 123, 214, 385, 402, 404, Изд. АН СССР, 1951.
- Полякова Н. Н., Физиолог. журн. СССР, 40, № 1, 103, 1955.
- Рожанский Н. А. Очерки по физиологии нервной системы. Медгиз, 1957.
- Рожанский Н. А., Т. Г. Урманчеева, Аннот. научн. работ АМН СССР за 1954 г., 21, Медгиз, 1955.
- Урманчеева Т. Г., Журн. высш. нервн. деят., 7, № 3, 451, 1957; в кн.: Эволюция функций нервной системы, 74. Медгиз, 1958.
- Ухтомский А. А. (1909—1910—1911), Собр. соч., 1, 31, Изд. ЛГУ, 1950.
- Boynston E. P., M. Hines, Am. Journ. Physiol., 106, 175, 1933.
- Brown M. L., C. E. Brackett, Journ. Neurophysiol., 21, 279, 1958.
- Bubnoff H., R. Heidenhain, Pflüg. Arch. ges. Physiol., 26, 137, 1881.
- Cure Ch., Th. Rasmussen, Brain, 77, 1, 18, 1954.
- Delgado J., Journ. Neurophysiol., 22, 4, 458, 1959.
- Ferrier D. (1876). Цит. по: Т. Г. Урманчеева, 1958.
- Hines M., Journ. Neurophysiol., 3, 5, 442, 1940.
- Lilly J. C., G. M. Austin, W. W. Chambers, Journ. Neurophysiol., 15, 4, 319, 1952.
- Mihailovic L., J. M. R. Delgado, Journ. Neurophysiol., 19, 2, 23, 1956.
- Wincler C. Ada Potter. Anatomical guide to experimental researches on the brain. A series 40 frontal sections. Amsterdam, 1911.

Поступило 22 XII 1961

## PARAMETERS OF THE FUNCTIONAL STATE AND THEIR RÔLE IN BUILDING UP RESPONSES OF SUBCORTICAL ORIGIN

By F. P. Vediaev

From the Laboratory of Comparative Physiology, Institute of Experimental Medicine, Leningrad

СРАВНИТЕЛЬНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ  
АМИНАЗИНА НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Д. А. Бирюков, Г. А. Антропов, В. И. Климова-Черкасова, Е. А. Корнева,  
Т. П. Шляфер и М. И. Яковлева

Лаборатория сравнительной физиологии и патологии Института экспериментальной  
медицины АМН СССР, Ленинград

Широкое применение аминазина в клинической практике обусловило интерес исследователей к всестороннему изучению его действия на организм. При этом были выявлены определенные изменения и в деятельности сердечно-сосудистой системы.

Исследованиями ряда авторов было показано гипотензивное влияние аминазина на кровяное давление, а также способность аминазина угнетать прессорные сосудистые реакции при раздражении некоторых экстеро- и интерорецепторов (Kalkoff, 1955; Анохина, 1956; Машковский, 1956, и др.). Е. А. Голубева и А. И. Шумилина (1956), изучавшие изменение реакции артериального давления при раздражении блуждающего нерва, отмечали, что после введения аминазина резко снижается возбудимость центров продолговатого мозга. По мнению Чикардо (Cicardo, 1956), гипотензивное действие аминазина объясняется угнетением корковых, подкорковых и спинальных сосудодвигательных центров, а также угнетением действия адреналина, освобождаемого надпочечниками. Изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы, наблюдающиеся после введения аминазина, М. Д. Машковский (1956) связывает с его влиянием на центральную и вегетативную нервную систему.

Несмотря на большое число работ, рассматривающих вопрос о влиянии аминазина на в. н. д. животных, исследований, посвященных изучению действия этого препарата на условнорефлекторную регуляцию деятельности сердца, в литературе представлено очень мало. Точно также, приводя подчас весьма интересные данные о влиянии аминазина на сердечно-сосудистую систему, большинство исследователей не вскрывают механизма действия этого препарата, ограничиваясь в ряде случаев общепринятыми утверждениями о месте его приложения.

С целью получения данных, могущих помочь в анализе механизма влияния аминазина на деятельность сердечно-сосудистой системы, мы решили использовать сравнительно-физиологический и онтогенетический методы исследования. Известно, что применение указанных методов дает возможность более глубокого понимания ряда явлений в связи с тем, что при этом анализируют и сравнивают между собой данные, принимая во внимание особенности регуляции данной системы у животных, стоящих на разных уровнях эволюционного развития. Обобщая большой сравнительно-физиологический материал по изучению действия аминазина, полученный при различных методических вариантах исследования, Д. А. Бирюков (1958) считает, что в зависимости от вида животных, дозы, типа нервной деятельности аминазин может влиять и на высшие, и на низшие отделы головного мозга, как может он, по-видимому, воздействовать и тотально.

В связи с этим в лаборатории были проведены исследования по выяснению влияния аминазина на условно- и безусловнорефлекторную регуляцию сердечно-сосудистой деятельности у собак, кошек, кроликов, крыс, кур, уток и голубей, а также у котят и крысят с первых дней их постнатального существования.

### МЕТОДИКА

В хронических и острых (наркоз эфирный и уретановый) опытах регистрировали частоту сердечбиений или артериальное давление. Запись сердечных сокращений осуществлялась при помощи чернилопишущего осциллографа.

В опытах по изучению действия аминазина на условно-рефлекторную регуляцию сердца исследовали влияние препарата на сердечный компонент условной оборонительной реакции, выработанной при подкреплении электрическим током. В качестве условных раздражителей использовали метроном, тон звукогенератора или свет.

Аминазин растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно или подкожно. Применяли дозы препарата, наиболее эффективные в отношении вызываемых изменений в деятельности сердечно-сосудистой системы для каждого вида животного.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Влияние аминазина на частоту сердечбиений и уровень артериального давления. Введение аминазина в дозе 2—10 мг/кг кошкам, кроликам и крысам вызывало значительное учащение сердечбиений (со 100—120 до 150—200 ударов в 1 мин. у кошек, с 200—220 до 260—300 у кроликов и с 320—360 до 450—550 у крыс). Тахикардия держалась в течение 20—30 мин., затем наблюдалось уменьшение частоты сердечбиений, которое достигало исходного уровня к концу 1—2-го часа от момента введения аминазина. Аналогичные изменения ритма сердечных сокращений имели место также у собак при введении им аминазина в дозе 0.7—1 мг/кг веса (рис. 1).

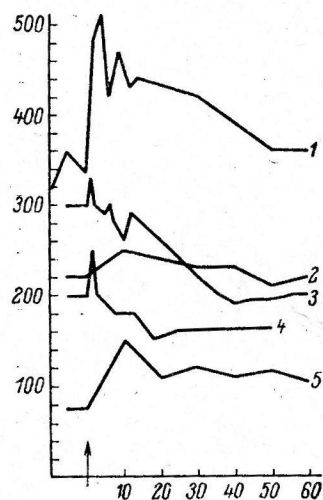


Рис. 1. Изменение ритма сердечных сокращений у млекопитающих и птиц после введения аминазина.

По оси абсцисс — время после введения препарата (в мин.); по оси ординат — частота сердечбиений в 1 мин. 1 — крыса; 2 — кролик; 3 — курица; 4 — голубь; 5 — собака. Стрелка — момент введения аминазина.

Учащение пульса сразу после введения аминазина, а затем урежение его наблюдала и И. П. Анохина (1956) в опытах на кроликах. Сразу же после введения препарата имело место учащение сердечного ритма и у птиц (куры, голуби, утки), сопровождавшееся двигательным возбуждением и голосовой реакцией. В то же время, в отличие от млекопитающих животных, уже через 5—6 мин. после введения аминазина тахикардия у птиц постепенно уменьшалась, сменяясь в дальнейшем брадикардией. При анализе частоты сердечных ударов было обнаружено, что наиболее интенсивное урежение пульса после введения аминазина наблюдалось у кур (в отдельных опытах — до 65% от исходной частоты). У уток и голубей пульс замедлялся на 16—26%. Следует упомянуть также о меньшей чувствительности сердечно-сосудистой системы птиц к аминазину. Так, наиболее действенными дозировками для голубей были 5—10 мг/кг веса и более, а для кур — 40—50 мг/кг веса.

Инъекции аминазина котятм вызывали значительное учащение сердечбиений (со 170—180 до 250—280 ударов в 1 мин.), которое наблюдалось через 10—15 мин. после введения аминазина в дозе 3—4 мг/кг. С увеличением времени от момента введения препарата (1.5—2 часа) учащение сердечбиений сменялось сначала возвращением сердечного ритма



к исходному уровню, а затем и некоторым снижением его частоты по отношению к последнему.

Наблюдение за уровнем артериального давления показало, что введение аминазина в указанных дозах вызывает понижение артериального давления у котят, начиная с первых дней постнатальной жизни.

Степень гипотензивного эффекта у котят первого месяца жизни различна и не может быть поставлена в строгую зависимость от возраста: наряду со снижением артериального давления в среднем на 22—25% по отношению к исходному уровню у большинства котят мы отмечали очень слабую реакцию на аминазин, когда даже значительные дозы последнего (6—8 мг/кг) вызывали лишь небольшое понижение артериального давления на 12—15%. У взрослых кошек артериальное давление после внутривенного введения аминазина в дозе 2 мг/кг снижалось в среднем на 25—30%.

В первые дни постнатальной жизни крысят урежение частоты сердцебиения под влиянием аминазина выражены в меньшей степени, чем у более старших крысят (рис. 2).

В опытах по выяснению влияния аминазина на сердечно-сосудистые реакции, возникающие в ответ на раздражение центрального отрезка седалищного нерва, различных отделов верхних и нижних дыхательных путей, внутриартериальное введение гипертонического раствора хлористого натрия, получены следующие результаты. Введение аминазина

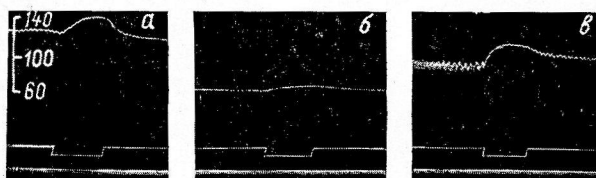


Рис. 3. Рефлекторные изменения кровяного давления на раздражение центрального отрезка седалищного нерва.

а — до и б — после введения аминазина (2 мг/кг); в — то же после введения адреналина (1 мл 1 : 1000) на фоне действия аминазина. Сверху вниз: кровяное давление (в мм рт. ст.); отметка раздражения; отметка времени (в сек.).

дыхания, уместно сказать, что введение аминазина устраняло главным образом сосудистые реакции, изменяя реакции дыхания в значительно меньшей степени.

Внутриартериальное введение гипертонического раствора хлористого натрия вызывает у кошек и котят отчетливый прессорный эффект, который после введения аминазина заметно ослабевает.

Аминазин в дозе 8—10 мг/кг снижает (вплоть до полного угнетения) реакции со стороны сердца на раздражение дыхательных путей  $\text{CO}_2$  и  $\text{NH}_3$  (рис. 4). На рис. 4 видно, что если обычно при вдыхании  $\text{CO}_2$  у кроликов наблюдается замедление сердцебиения, то после введения аминазина  $\text{CO}_2$  не вызывает изменения частоты сердечных сокращений. Спустя

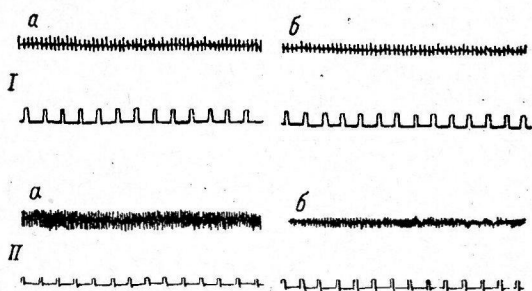


Рис. 2. Влияние аминазина на ритм сердечных сокращений у крысят разного возраста.

I — крысенок 6 дней; II — крысенок 14 дней. а — до и б — после введения аминазина (доза 5 мг/кг). Отметка времени в сек.

уменьшает или, как это было в наших опытах при применении препарата в дозе 2 мг/кг веса, полностью угнетает прессорные сосудистые реакции, возникающие при раздражении седалищного нерва у кошек (рис. 3, б). Введение аминазина в таких же дозах котятм первого месяца жизни вызывает аналогичный эффект. Хотя в данном сообщении мы не касаемся вопроса о влиянии аминазина на систему

час после инъекции препарата указанные рефлексы еще не достигают прежней выраженности.

По имеющимся в литературе данным, прессорное действие адреналина, введенного на фоне действия аминазина, уменьшается (Машковский, 1956; Анохина, 1956). Данные об антагонистических взаимоотношениях этих веществ получены и в наших опытах как на взрослых кошках, так и на котятках. Введение адреналина в дозах, могущих вызвать гибель интактных животных вследствие очень резкого повышения артериального давления, вызывало лишь слабый подъем последнего, а иногда совершенно не изменяло его уровня, если животному был предварительно введен аминазин. Антагонизм между аминазином и адреналином отчет-

ливо проявлялся и на примере сосудистых реакций. Так, путем введения кошке аминазина вызывали угнетение сосудистых реакций, а затем ей вводили внутривенно адреналин (0.5—1 мл 1:1000). Оказалось, что раздражение вслед за этим центрального отрезка седалищного нерва электрическим током вновь вызывает прессорный сосудистый эффект (рис. 3, в). Подобным же образом стимулируются и реакции кровяного давления на внутриартериальное введение гипертонического раствора хлористого натрия, угнетенные ранее аминазином. Следует отметить, что эффект от адреналина быстропреходящ, что, по-видимому, зависит от его легкой разрушаемости.

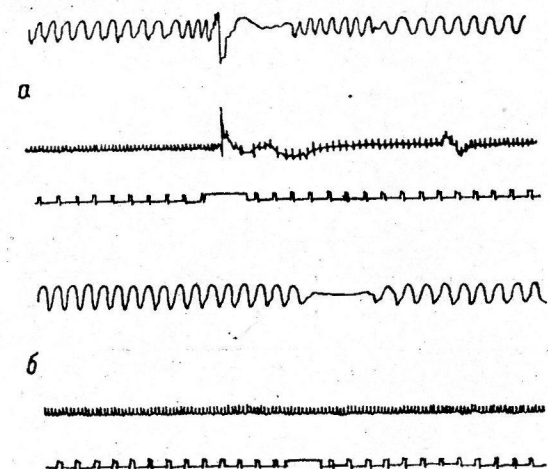


Рис. 4. Рефлекторные изменения сердечной деятельности на раздражение верхних дыхательных путей  $\text{CO}_2$  до (а) и после (б) введения аминазина (10 мг/кг).

Сверху вниз: дыхание; ЭКГ; отметка времени (в сек.), на которой отметка раздражения.

Сосудистые реакции на последующие раздражения часто бывали угнетены еще более, чем до применения адреналина.

В опытах на котятках нам не удалось получить таких четких эффектов от действия адреналина, введенного на фоне аминазина. Возможно, это объясняется тем, что мы не смогли добиться количественных взаимоотношений между этими веществами, однако четких антагонистических взаимоотношений между адреналином и аминазином при различных комбинациях их введения не удалось получить и в опытах на птицах. Как свидетельствуют результаты экспериментов, адреналин не устраняет действия аминазина на сердце птиц. Сохраняются также видовые особенности влияния аминазина на сердце голубей, кур и уток в условиях предварительной инъекции аминазина.

Влияние аминазина на условнорефлекторные изменения сердечной деятельности. Изучение влияния аминазина на условнорефлекторную деятельность проводилось на собаках и кошках по методике условных оборонительных рефлексов. В частности, регистрировали сердечный компонент условной оборонительной реакции.

Изменения в условнорефлекторной деятельности животных появлялись через 10—40 мин. после введения аминазина в дозе 1—2 мг/кг.

Условнорефлекторные изменения частоты сердцебиения становились более слабыми, а затем исчезали полностью (рис. 5). Двигательный компонент реакции после введения аминазина, как правило, также от-

существовал. Повторные введения аминазина вызывали значительно менее выраженные изменения условнорефлекторной деятельности по сравнению с первоначальной реакцией на ту же дозу препарата.

Не останавливаясь на индивидуальных отличиях в реакциях определенного вида животного на введение одной и той же дозы аминазина, лишь укажем, что в наших опытах эта особенность проявилась отчетливо. Надо полагать, что характер, интенсивность и время развития изменений в условнорефлекторной деятельности подопытных собак и кошек после введения им аминазина определялись в значительной степени типологическими особенностями нервной системы. Указания на индивидуальный характер реакций отдельных животных на аминазин встречаются в работах многих авторов. Имеются данные (Шляфер, 1959), что аминазин оказывает наиболее сильное действие на животных с хорошо выраженным тормозным процессом.

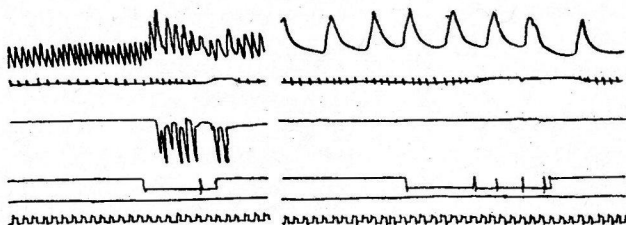


Рис. 5. Изменение условнорефлекторной двигательной оборонительной реакции и ее дыхательного и сердечного компонентов после введения аминазина.

Сверху вниз: пневмограмма; ЭКГ; двигательная реакция левой передней лапы; отметки условного [метроном 120 ударов в 1 мин. ( $M_{120}$ )] и безусловного (электрический ток) раздражения; отметка времени (1 сек.).

Дифференцировки после введения аминазина сохранили свою прочность. Однако судить на этом основании о состоянии внутреннего торможения у животных не представляется возможным, так как исследование дифференцировочного торможения проводилось на фоне резко сниженного уровня положительных условных рефлексов.

Что касается условнорефлекторной деятельности котят, то опыты показали, что динамика условных рефлексов у котят в возрасте 1—3 месяцев претерпевала под влиянием аминазина изменения, близкие к таковым у взрослых животных. Через 15—60 мин. после введения аминазина в дозе 3—4 мг/кг наблюдалось сначала ослабление, а затем полное прекращение условнорефлекторных изменений сердечного компонента реакции.

Угашение условных рефлексов, не наступающее у интактных котят и после 20 применений неподкрепляемого условного раздражителя, наступало у котят, получивших аминазин, через 3—5 применений звукового раздражителя. Необходимо, однако, напомнить, что условные рефлексы у котят после введения аминазина ослабевали. Таким образом, мы осуществляли угашение уже ослабленных условных рефлексов. Поэтому судить на основании скорости угашения таких рефлексов о состоянии угасательного торможения у котят после введения им аминазина было бы неправильным.

Изменения условнорефлекторной регуляции деятельности сердца под влиянием аминазина были одинаковыми как у однемесячных, так и у 2,5—3-месячных котят.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные показывают, что аминазин оказывает влияние в той или иной степени на сердечно-сосудистую деятельность всех обследованных животных. Однако уже при анализе влияния этого препарата

на частоту сердцeбиения у разных видов животных выявляются определенные отличия. Так, значительное учащение сердцeбиения под влиянием аминазина наблюдается у кошек, кроликов и крыс, характеризующихся, как известно, малой величиной парасимпатического тонуса (кролик — 31%, крыса — 21% — по Мэнону, 1936). У собак после введения им аминазина имеет место несколько меньшее учащение сердцeбиения; в то же время собаки характеризуются выраженным преобладанием тонуса парасимпатической иннервации сердца (до 90%).

В литературе не представлено единого мнения относительно причин возникновения учащения сердцeбиения сразу после инъекции аминазина. Согласно мнению М. Д. Машковского (1956), в основе ускорения сердечного ритма лежит компенсаторный механизм.

Учитывая данные наших опытов, показывающие, что животные с более выраженным тонусом парасимпатической иннервации сердца (собаки) способны развивать при действии аминазина меньшую тахикардию по сравнению с животными, характеризующимися малым тонусом блуждающего нерва (кошки, кролики, крысы), можно предполагать следующее. По-видимому, аминазин, влияя на центры сердечно-сосудистой регуляции в продолговатом мозгу уменьшает в первую очередь тонус парасимпатической иннервации сердца. При этом слабо выраженное тоническое действие блуждающего нерва на деятельность сердца кошек кроликов и крыс устраняется легче, чем высокий тонус названного нерва у собак. Возникающая вслед за этим и углубляющаяся по мере действия аминазина блокада адренергических элементов нервной системы способствует снижению тонуса симпатической иннервации, что обуславливает урежение частоты сердечных сокращений. Следует отметить, что в эту фазу действия аминазина наибольшее урежение пульса также наблюдается у кошек, кроликов и крыс; у собак оно незначительно.

В опытах на поворожденных котят и крысят получены данные о том, что хотя действие аминазина проявляется с первых дней после рождения, с возрастом его влияние в отношении функций сердечно-сосудистой системы усиливается. С одной стороны, это указывает на определенную степень зрелости ряда отделов ретикулярной формации ствола мозга, в которой расположены центры, имеющие отношение к регуляции сердечно-сосудистой деятельности. С другой стороны, меньшая чувствительность сердечно-сосудистой системы новорожденных животных по сравнению со взрослыми животными позволяет присоединиться к давно высказанному в литературе мнению, что в раннем периоде постнатального онтогенеза еще не имеет места полная функциональная зрелость центров продолговатого мозга (Аршавский, 1936). Очевидно, в первые дни постнатальной жизни аминазин проявляет свое действие, оказывая влияние главным образом на периферические адренореактивные элементы и в меньшей степени через центральные механизмы регуляции.

Изложенные выше факты и их толкование дают основание утверждать, что аминазин влияет на сердечно-сосудистые центры, расположенные в ретикулярной формации стволовой части мозга, а также на периферические адренореактивные структуры.

О том, что влияние аминазина на сердечно-сосудистую систему осуществляется через симпатические и парасимпатические нервы, говорят также опыты, осуществленные в самое последнее время в нашей лаборатории, которые показали, что двусторонняя ваготомия в значительной степени уменьшает тахикардию у кроликов и кошек, вызванную введением аминазина.

Отчетливое влияние, оказываемое препаратом на условнорефлекторную регуляцию сердечной деятельности, дает основание полагать, что под влиянием аминазина развивается нарушение условнорефлекторной регуляции деятельности сердца. По-видимому, угнетающее влияние аминазина на ретикулярную формацию понижает ее активирующее влияние



в отношении высших отделов головного мозга. Ослабление тонуса последних проявилось в виде резкого снижения величины и уровня условных рефлексов.

Сходное влияние аминазина на условнорефлекторную деятельность взрослых животных и животных в первые месяцы жизни показывает, что ретикулярная формация оказывает активное влияние на условнорефлекторную регуляцию сердца животных уже в ранние периоды их жизни.

### ВЫВОДЫ

1. Действие аминазина на сердечно-сосудистую систему всех изученных нами животных проявляется в виде фазы учащения и следующей за ней фазы урежения сердечных сокращений. Следует особо отметить кратковременность первой и продолжительность второй фазы в деятельности сердца у птиц. Дозы препарата, вызывающие изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы животных, различны для каждого вида животных.

2. Введение аминазина угнетает реакции сердечно-сосудистой системы, возникающие при раздражении ряда афферентных зон и нервов. Условнорефлекторная регуляция деятельности сердца под влиянием аминазина нарушается, что проявляется в снижении уровня проявления (вплоть до полного отсутствия) или уменьшении величины условнорефлекторных изменений частоты сердечных сокращений.

3. В опытах на млекопитающих животных получены четкие антагонистические взаимоотношения между аминазином и адреналином в их влиянии на деятельность сердечно-сосудистой системы. В опытах на птицах подобных взаимоотношений получить не удалось.

4. Действие аминазина на условно- и безусловнорефлекторную регуляцию сердечно-сосудистой системы проявляется уже в ранние периоды индивидуального развития.

### ЛИТЕРАТУРА

- Анохина И. П., Журн. невропатол. и психиатр., 56, 6, 478, 1956.  
Аршавский И. А. Нервная регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы в онтогенезе. Биомедгиз, М.—Л., 1936.  
Бирюков Д. А., Тез. докл. Научн. совещ. ИЭМ АМН СССР, 7, Л., 1958.  
Голубева Е. А., А. И. Шумилина, Журн. невропатол. и психиатр., 56, 6, 489, 1956.  
Машковский М. Д., Журн. невропатол. и психиатр., 56, 2, 81, 1956.  
Мэнон Ф., Физиолог. журн. СССР, 21, в. 5-6, 949, 1936.  
Шляфер Т. П., в сб.: Исследования по эволюции нервной деятельности, 208. Л., 1959.  
Cicardo V. H., Prensa med. argent, 43, 19, 1514, 1956.  
Kalsckoff W., Arch. exp. Pathol. Pharm., 225, 92, 1955.

Поступило 3 VIII 1961

### COMPARATIVE-PHYSIOLOGICAL FEATURES IN THE INFLUENCE OF AMINASINE ON REGULATION OF CARDIO-VASCULAR ACTIVITY

By D. A. Biriukov, G. A. Antropov, V. I. Klimova-Tcherkasova, E. A. Korneva, T. P. Shlafer and M. I. Yakovleva

From the Laboratory for Comparative Physiology and Pathology, Institute of Experimental Medicine, Leningrad

О МЕХАНИЗМЕ ГАНГЛИОБЛОКИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ  
НОВОКАИНА

Д. А. Харкевич

Кафедра фармакологии 1-го Медицинского института им. И. М. Сеченова  
и Лаборатория частной фармакологии Института фармакологии  
и химиотерапии АМН СССР, Москва

При изучении фармакодинамики новокаина выяснилось, что он оказывает отчетливое влияние на вегетативные ганглии. Так, по данным многих авторов, новокаин угнетает передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии. Это наблюдается как при перфузии ганглия, так и при внутривенном введении новокаина (Harvey, 1939; Dutta, 1949; Правдич-Неминская, 1951). Новокаин угнетает передачу возбуждения и в других симпатических ганглиях. Об этом можно судить по способности новокаина уменьшать прессорный эффект на кровяное давление (и одновременно стимулирующее действие на верхний шейный ганглий) ацетилхолина, никотина и цитизина (Mc Gregor, 1939; Канторович, 1951; Krause, 1951; Kewitz, 1954; Бабичев, 1957), а также по способности тормозить ганглионарную передачу в чревных ганглиях при электрическом раздражении преганглионарных волокон (Канторович, 1950; Закусов, Созина, 1952).

Более активно влияет новокаин на передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце. Брадикардия, связанная с раздражением блуждающего нерва, после введения новокаина не наблюдается совсем (Канторович, 1950, 1953; Закусов, 1954; Бабичев, 1954, и др.). Однако в данном случае надо иметь в виду, что торможение в проведении возбуждения происходит не только в интрамуральных ганглиях, но также за счет М-холинотических свойств новокаина (Карасик, Тихонова, 1941).

При изучении механизма действия новокаина (Harvey, 1939; Правдич-Неминская, 1951) было показано, что он снижает продукцию ацетилхолина в верхнем шейном ганглии. Не исключено, что это связано с усиленным гидролизом ацетилхолина, так как активность холинэстеразы ганглия под влиянием новокаина повышается. Следует отметить, что новокаин понижает реакцию ганглионарных нейронов не только на ацетилхолин, но также на ионы калия (хлористый калий).

Ганглиолитические свойства новокаина имеют несомненное значение при его клиническом применении. Надо полагать, что подавление новокаином многих рефлексов на внутренние органы (Канторович, 1950; Закусов, 1952; Закусов, Созина, 1952, 1954; Каверина, 1952) в определенной степени связано с его депримирующим влиянием на вегетативные ганглии.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных влиянию новокаина на вегетативные ганглии, вопрос о механизме его ганглиоблокирующего действия нельзя считать полностью решенным.

Задача настоящего исследования сводилась к более детальному изучению влияния новокаина на проведение нервных импульсов в симпатических ганглиях. В связи с этим при оценке действия новокаина были использованы различные физиологические параметры, характеризующие межнейронную передачу нервного возбуждения.

Одним из важных критериев функционального состояния ганглиев является величина лабильности (см.: Харкевич, 1957). Этот параметр был

использован и для суждения о характере действия новокаина. Опыты показали, что новокаин снижает функциональную подвижность верхнего шейного ганглия. Пессимальное торможение под его влиянием начинает возникать при меньших частотах. Так, например, в одном из опытов до применения новокаина пессимум наступал при 200 стимулах в 1 сек., но был выражен недостаточно отчетливо. После введения новокаина (5 мг/кг) падение тонуса третьего века наступило уже при частоте 100 стимулов в 1 сек., причем степень и скорость расслабления третьего века стали значительно больше, чем в контроле. То, что наблюдаемое торможение является пессимумом частоты, нетрудно убедиться, исходя из того, что смена пессимальной частоты раздражения на оптимальную (10 стимулов в 1 сек.) приводит к постепенному восстановлению первоначального уровня кривой, т. е. исходного состояния функциональной подвижности.

Характерно также, что амплитуда сокращений третьего века при оптимальной частоте раздражения преганглионарных волокон изменяется в меньшей степени, чем при субпессимальных и тем более пессимальных ритмах.

Регистрируя потенциалы постганглионарных волокон при электрическом раздражении преганглионарного ствола стимулами возрастающей частоты мы могли убедиться, что новокаин вызывает снижение амплитуды постсинаптических потенциалов; способность ганглия воспроизводить потенциалы снижалась тем больше, чем выше была частота раздражения преганглионарных волокон.

В целом влияние новокаина на возбудимость и функциональную подвижность нейронов верхнего шейного ганглия выражено в умеренной степени. Так, повышение дозы вещества с 5 до 25 мг/кг не сопровождается резким нарастанием эффекта. В этом отношении новокаин существенно отличается от типичных ганглиолитиков, например, гексония. Новокаин в дозах порядка 20—30 мг/кг замедляет скорость межнейронного проведения в верхнем шейном ганглии и в звездчатом ганглии (рис. 1). Удлинение латентного периода (методику см.: Харкевич, 1960) чаще всего равно 1—3 мсек., иногда оно превышает эти величины. Увеличение времени передачи сопровождается снижением амплитуды потенциалов постганглионарных волокон.

Аналогично ганглиоблокирующим препаратам новокаин снижает и укорачивает импульсное последствие. Такой вывод был сделан на основании опытов на звездчатом ганглии (рис. 2) с предварительным введением физостигмина (3—4 мг/кг внутривенно).

Если сопоставить полученные данные для новокаина и ганглиоблокирующих средств, то оказывается, что во всех этих случаях наблюдаются однотипные изменения со стороны ряда параметров, которые были использованы при испытании этих веществ. Так, все названные соединения понижают возбудимость холинорецепторов ганглионарных нейронов, углубляют пессимальное торможение, увеличивают время межнейронного проведения нервного возбуждения, а также тормозят развитие импульсного последствия. Вместе с тем трудно допустить, чтобы механизм действия таких веществ, как гексоний и новокаин, был идентичным. Для

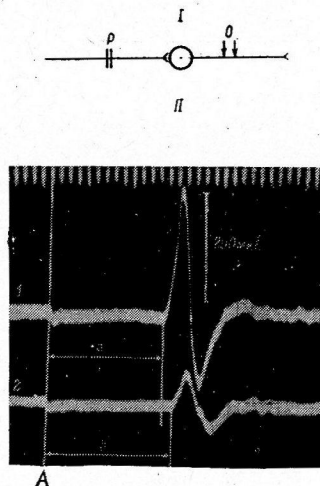


Рис. 1. Потенциалы постганглионарных волокон звездчатого ганглия. Опыт на наркотизированной кошке (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 400 мг/кг внутривенно).

I — схема расположения электродов. Здесь и на следующих рисунках P — раздражающий, O — отводящие электроды. II — потенциалы: 1 — до и 2 — через 1 мин. после внутривенного введения новокаина (25 мг/кг). Линия А — момент раздражения преганглионарного ствола (супрамаксимальные прямоугольные стимулы длительностью 0.1 мсек.); а и б — латентные периоды. Вверху — отметка времени (2 мсек.).

того чтобы выяснить, не обладает ли новокаин специфическими особенностями действия, был проведен ряд экспериментов, в которых новокаин испытывался в отношении его влияния на пресинаптические окончания, Н-холинореактивные структуры и проведение в постсинаптических нейронах. О влиянии новокаина на Н-холинореактивные структуры судили по его способности тормозить стимулирующее действие ацетилхолина на ганглии.

Опыты ставили на децеребрированных или наркотизированных уретаном кошках. Наружную сонную артерию, а также все остальные артериальные ветви общей сонной артерии перевязывали. Ацетилхолин (40—60 мкг) вводили в ганглию через язычную артерию ретроградно. В ряде опытов для того, чтобы избежать периферического действия ацетилхолина на холинореактивные структуры мигательной перепонки, вводили атропин (в дозе порядка 0.5 мг/кг). Однако ганглионарный компонент в действии ацетилхолина довольно легко отдифференцировать и без применения атро-

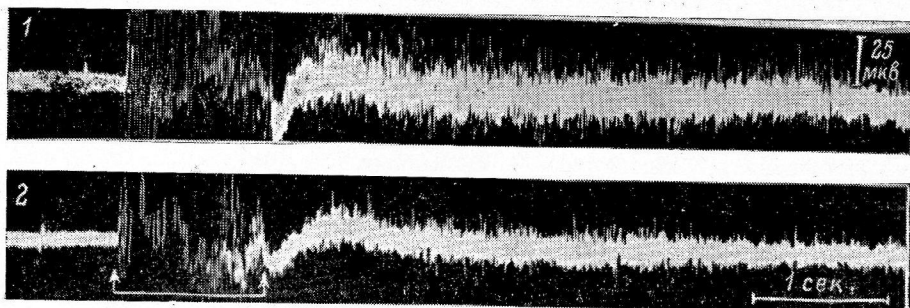


Рис. 2. Влияние новокаина на последовательные разряды в звездчатом ганглии. Наркотизированная кошка (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 300 мг/кг внутривенно) на фоне действия физостигмина (3 мг/кг внутривенно).

Схема расположения электродов как и на рис. 1. 1 — до и 2 — через 1 мин. после введения 20 мг/кг новокаина. Тетанус (начало и конец обозначены стрелками) вызывался супрамаксимальными прямоугольными стимулами с частотой 100 стимулов в 1 сек. и продолжительностью каждого 0.5 мсек. Раздражение преганглионарных волокон производилось в течение 1 сек.

пина. После его внутриартериальной инъекции обычно наступает быстрое сокращение мышц третьего века, связанное с возбуждением клеток ганглия. Затем тонус века начинает снижаться и на этом фоне наблюдается второй подъем уровня кривой, обусловленный М-холиномиметическим эффектом ацетилхолина. Последний сохраняется значительно продолжительнее, чем сокращение третьего века, вызванное воздействием ацетилхолина на ганглионарные нейроны. Новокаин в этих экспериментах вводился в бедренную вену.

Во всех опытах новокаин понижал чувствительность ганглия к ацетилхолину. Параллельно уменьшалась амплитуда сокращений третьего века при электрическом раздражении преганглионарных волокон. На основании этих данных, а также принимая во внимание литературные сведения, можно заключить, что новокаин обладает Н-холинолитическими свойствами.

В дальнейшем было изучено влияние новокаина на постактивационное облегчение в звездчатом ганглии (методику см.: Харкевич, 1959). Выбор этого параметра связан с тем, что его происхождение обусловлено повышением активности пресинаптических окончаний. Оказалось, что новокаин снижает и абсолютное, и относительное значение облегчения. Так, из рис. 3 следует, что относительная величина<sup>1</sup> облегчения в контроле соответствовала +128%, тогда как после введения новокаина она уменьшилась до +52%. Одновременно снизилось и абсолютное значение постактивационного облегчения (в мкВ). Вместе с тем амплитуда одиночных потенциалов до тетануса не изменилась.

<sup>1</sup> Относительная величина облегчения определялась сопоставлением среднего значения из четырех потенциалов до тетануса (принималось за 100%) со средним из первых четырех потенциалов после тетануса.



Если учесть природу постактивационного облегчения и данные, полученные для ганглиоблокирующих средств (Харкевич, 1959), то можно думать, что и новокаин оказывает депримирующее влияние на пресинаптические окончания. Правда, оно выражено не столь сильно, как для гексония, пентамина или мекамина, которые могут полностью предупреждать развитие постактивационного облегчения, лишь в небольшой степени снижая амплитуду одиночных разрядов.

Для изучения влияния новокаина на постсинаптические нейроны, исключая из этого понятия Н-холинореактивные структуры и субсинапти-

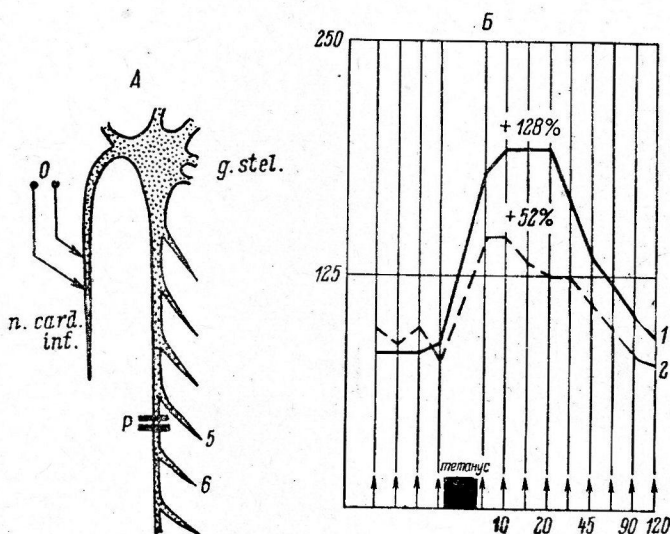


Рис. 3. Влияние новокаина на постактивационное облегчение в звездчатом ганглии. Наркотизированная кошка (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 400 мг/кг внутривенно).

А — схема расположения электродов. Б — амплитуда потенциалов: 1 — до и 2 через 1 мин. после введения 20 мг/кг новокаина внутривенно. По оси абсцисс — время в сек. (после тетануса); по оси ординат — амплитуда потенциалов (в мВ). Вертикальные стрелки — моменты раздражений одиночными стимулами (субмаксимальные прямоугольные стимулы продолжительностью 0.1 мсек.). Преганглионарные волокна раздражали между 5-м и 6-м грудными симпатическими ганглиями. Тетанус вызывался супрамаксимальными прямоугольными стимулами с частотой 30 стимулов в 1 сек. и продолжительностью каждого стимула 0.1 сек.

Остальные объяснения в тексте.

ческую мембрану, мы воспользовались двумя путями. Один из них заключается в регистрации степени постактивационного торможения в звездчатом ганглии (Larrabee, Bronk, 1947). Этот параметр имеет определенные достоинства, так как в данном случае возбуждение распространяется по гетеросинаптическим путям. Для одиночных импульсов, а также для импульсов тетанического ряда имеются отдельные пресинаптические окончания и отдельные Н-холинореактивные структуры. Вместе с тем взаимодействие разных групп волокон происходит на одних и тех же нейронах. Таким образом, постактивационное торможение имеет постсинаптическое происхождение.

Опыты проводили на наркотизированных кошках (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном — 0.5—1.0 на животное внутривенно). При искусственном дыхании вскрывали грудную клетку (от 1-го до 7-го ребра). Преганглионарный ствол на уровне 5—6-го грудных симпатических ганглиев, все соединительные ветви (rami communicantes) и постганглионарные волокна перерезались. Кровоснабжение ганглия оставалось интактным. Нижний сердечный нерв, на который накладывали отводящие биполярные платиновые электроды, перерезали на расстоянии 3—4 см от звездчатого ганглия. Один из раздражающих электродов (рис. 4, А) помещали на симпатическую цепочку

на уровне 3—5-го грудных ганглиев ( $P_2$ ), второй — обычно на 3-ю соединительную ветвь ( $P_1$ ).

Последовательность эксперимента заключалась в следующем. Сначала с помощью электрода  $P_1$  наносили раздражение одиночными супрамаксимальными прямоугольными стимулами с продолжительностью каждого в 0.1—0.5 мсек. Интервалы между одиночными стимулами до тетануса составляли 5—15 сек. Затем следовало тетаническое раздражение (электрод  $P_2$ ) с частотой 30 стимулов в 1 сек. и продолжительностью 10—15 сек. Длительность каждого стимула соответствовала 0.1—0.5 мсек. Через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 и 150 сек. после тетануса снова раздражали преганглионарные волокна посредством электрода  $P_1$ . О степени постактивационного торможения судили по максимальному снижению амплитуды потенциалов при раздражении преганглионарных волокон ( $P_1$ ) одиночными стимулами. Сопоставлялась величина одиночных разрядов до и после тетануса.

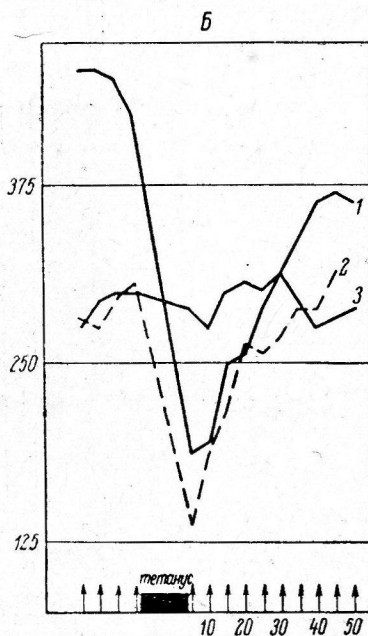
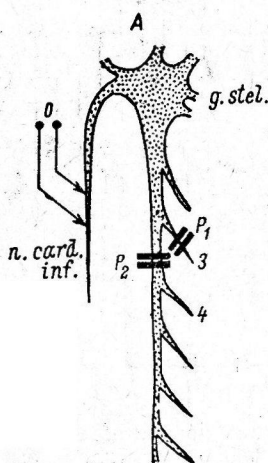


Рис. 4. Влияние новокаина и гексония на постактивационное торможение в звездчатом ганглии. Опыты на наркотизированных кошках (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 300 мг/кг внутривенно).

А — схема расположения электродов.  $P_2$  и  $P_1$  — раздражающие электроды. Б — амплитуда потенциалов постганглионарных волокон: 1 — до введения веществ; 2 — через 2 мин. после введения новокаина (5 мг/кг внутривенно); 3 — через 2 мин. после введения гексония (0.4 мг/кг).

Тетанус вызывался супрамаксимальными прямоугольными стимулами с частотой 30 стимулов в 1 сек. и длительностью отдельного стимула 0.5 мсек. Общая продолжительность тетануса 10 сек. Одиночные стимулы (моменты раздражений отмечены вертикальными стрелками) супрамаксимальные, прямоугольные, длительностью 0.5 мсек.

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

При испытании новокаина оказалось, что он углубляет постактивационное торможение (рис. 4, Б). В этом отношении имеются существенные различия с действием ганглиоблокирующих препаратов, которые или не влияют на торможение, или ослабляют его. Усиление торможения, наблюдаемое при введении новокаина, следует расценивать как результат нарушения функционального состояния постсинаптической части ганглионарных нейронов. Для того, чтобы подтвердить это положение, были проведены эксперименты с регистрацией антидромных разрядов.

Эксперименты проводили на верхнем шейном и звездчатом ганглиях. Ганглии были изолированы от каких-либо влияний со стороны ц. н. с. (все преганглионарные волокна перерезались), в то время как кровоснабжение их оставалось intactным.

Потенциалы отводили непосредственно от тела ганглия биполярными игольчатыми электродами с диаметром порядка 75—100 мк. Раздражению подвергали постганглионарные волокна. Для сопоставления помимо антидромного раздражения (рис. 5, А, электроды  $P$ ), применяли ортодромное раздражение преганглионарных волокон.

В опытах были использованы частоты от 10 до 80 стимулов в 1 сек. с продолжительностью каждого стимула 0.1—0.5 мсек. Амплитуду вариировали от надпороговой до супрамаксимальной. Опыты ставились на кошках, наркотизированных хлоралозой (80 мг/кг внутривенно) с уретаном (300 мг/кг внутривенно). Новокаин вводили в бедренную вену.

Оказалось, что новокаин в дозе 20—30 мг/кг уменьшает амплитуду антидромных разрядов. Одновременно наблюдается снижение потенциалов ганглия при ортодромном раздражении. Восстановление антидромных разрядов до исходной величины наступает обычно несколько скорее, чем ортодромных.

На рис. 5 приведены результаты двух таких экспериментов (один на верхнем шейном ганглии, другой — на звездчатом). Следует отметить, что оба рисунка отражают наиболее выраженный эффект, наблюдавшийся нами для новокаина. Обычно снижение потенциалов при антидромном раздражении наступает менее резко.

Надо полагать, что угнетающее влияние новокаина на проведение в постсинаптической части ганглионарных нейронов имеет второстепенное значение, так как, судя по амплитуде потенциалов, проведение при антидромном раздражении восстанавливается раньше, чем межнейронная передача при ортодромном раздражении.

По-видимому, в блокирующем действии новокаина основное значение имеют процессы, разыгрывающиеся в синаптических образованиях.

На основании приведенных данных, мы приходим к выводу, что новокаин обладает многогранным влиянием на ганглионарную передачу. Он понижает активность пресинаптических окончаний, повышает активность холинэстеразы и, по-видимому, в связи с этим снижает количество ацетилхолина, выделяющегося при раздражении преганглионарных во-

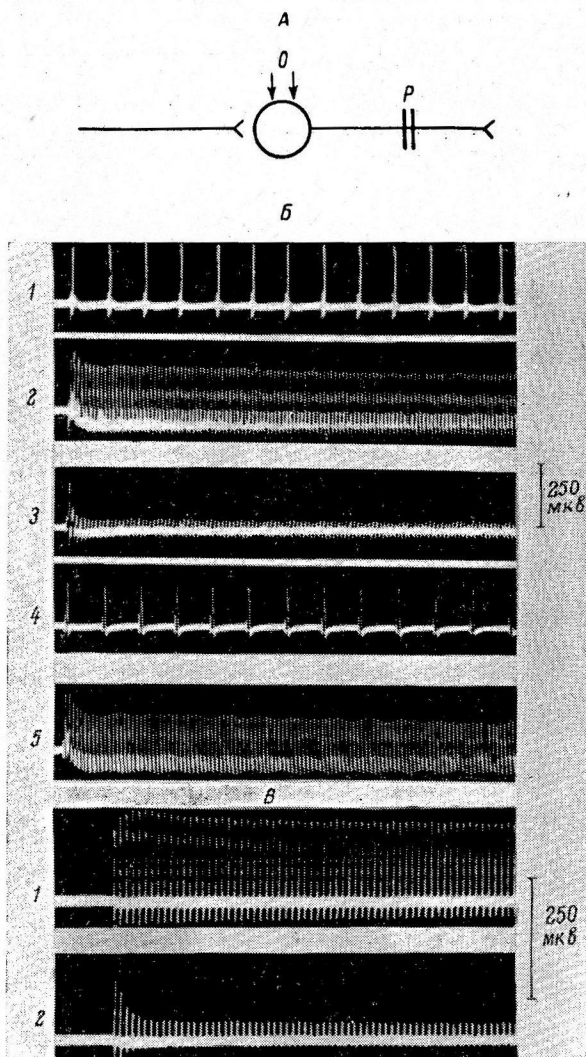


Рис. 5. Влияние новокаина на потенциалы верхнего шейного и звездчатого ганглиев при антидромном раздражении. Опыты на наркотизированных кошках (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 300 мг/кг внутривенно).

А — схема расположения электродов. Б — потенциалы верхнего шейного ганглия: 1 и 2 — до введения вещества; 3 — через 1 мин. после инъекции новокаина (30 мг/кг внутривенно); 4 — через 4 мин., 5 — через 18 мин. Частота раздражения: 1 и 4 — 6, 2, 3, 5 — 60 стимулов в 1 сек. Длительность каждого стимула 0.1 мсек. В — потенциалы звездчатого ганглия: 1 — до введения вещества; 2 — через 1 мин. после инъекции новокаина (30 мг/кг внутривенно). Частота раздражения 40 стимулов в 1 сек. Продолжительность каждого стимула 0.1 мсек.

локон. Кроме того, новокаин блокирует Н-холинореактивные структуры и угнетает проведение возбуждения в постсинаптических нейронах. Совокупность всех этих эффектов и определяет ганглиоблокирующие свойства новокаина.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Бабичев В. А., Фармаколог. и токсиколог., 17, 3, 24, 1954; 20, 3, 30, 1957.  
 Закусов В. В., Фармаколог. и токсиколог., 17, 4, 3, 1954.  
 Закусов В. В., М. К. Созина, Фармаколог. и токсиколог., 15, 4, 26, 1952; 17, 1, 3, 1954.  
 Каверина Н. В., Фармаколог. и токсиколог., 15, 2, 17, 1952.  
 Канторович И. Н., Тр. Киргизск. мед. инст., 5, 44, 1950; Физиолог. журн. СССР, № 4, 488, 1950; Бюлл. exper. биол. и мед., 1, 42, 1951; Фармаколог. и токсиколог., 16, 2, 18, 1953.  
 Карасик В. М., Е. С. Тихонова, Фармаколог. и токсиколог., 4, 2, 16, 1941.  
 Правдич-Неминская Т. В., Тр. АМН СССР, 12, 155, 1951.  
 Харкевич Д. А., Бюлл. exper. биол. и мед., 12, 70, 1957; Фармаколог. и токсиколог., 22, 6, 493, 1959; Бюлл. exper. биол. и мед., 3, 61, 1960.  
 Dutta N. K., Brit. Journ. Pharmacol., 4, 197, 1949.  
 Harvey A. M., Bull. Hopk. Hosp., Baltim., 65, 223, 1939.  
 Kewitz H., Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1/2, 222, 235, 1954.  
 Krause D., Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 213, 516, 1951.  
 Larrabee M. G., D. W. Bronk, Journ. Neurophysiol., 10, 2, 139, 1947.  
 Paton W. D. M., E. Zaimis, Brit. Journ. Pharmacol., 6, 1, 155, 1951.  
 Riker W. R., L. Szreniawsky, Journ. Pharmacol. a. exp. Therap., 126, 3, 233, 1959.

Поступило 3 II 1961

#### MECHANISM OF THE GANGLION-BLOCKING ACTIVITY OF NOVOCAIN

By D. A. Kharkevich

From the Department of Pharmacology, I. M. Sechenov Medical Institute and laboratory of Special Pharmacology of the Institute of Pharmacology and Chemotherapy, USSR Acad. Med. Sci., Moscow



## ТЕОРИЯ ИЗМЕРЕНИЯ ГИДРАВЛИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ СОСУДОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ УПРАВЛЯЮЩИХ СИГНАЛОВ

*Л. В. Никитин и В. М. Хаятин*

Институт механики АН СССР и Институт нормальной и патологической физиологии  
АМН СССР, Москва

Управляющие сигналы — нервные импульсы или гуморальные агенты, вызывая сокращение или расслабление гладких мышц прекапиллярных сосудов (главным образом артериол) изменяют их гидравлическое сопротивление. По изменению последнего и судят об интенсивности влияния на сосуды. С этой целью измеряют расход крови при постоянном артериальном давлении или перфузионное давление при постоянном расходе крови.

Эксперимент обнаруживает, однако, что при одном и том же воздействии (например, максимальной стимуляции сосудосуживающих волокон) сопротивление сосудов одних и тех же органов увеличивается в несколько раз больше, когда оно измеряется в режиме постоянного давления, чем при перфузии постоянным расходом крови (Хаятин, 1961). Это же установили Бартон и Стинсон (Burton, Stinson, 1960), исследуя влияние нарастающих концентраций адреналина на сосуды уха кролика. Более того, авторы утверждают, что самый характер зависимости сопротивления сосудов от концентрации адреналина (кривая доза — эффект) оказывается резко различным при различных режимах перфузии.

В режиме постоянного расхода перфузионное давление (а тем самым сопротивление сосудов) возрастает приблизительно пропорционально концентрации адреналина. Напротив, в режиме постоянного давления сопротивление сосудов является резко возрастающей функцией тех же концентраций адреналина. Бартон и Стинсон считают истинным показателем сократительной реакции гладких мышц, их «первичной реакцией», непосредственно вызываемой сигналом, так называемое «активное усилие». Теоретический анализ приводит их к представлению, что в режиме постоянного расхода сопротивление сосудов связано с «активным усилием» зависимостью, близкой к линейной. В силу этого только данный метод точно отражает интенсивность сокращения гладких мышц. Метод же перфузии при постоянном давлении вследствие резко возрастающей зависимости сопротивления сосудов от их радиуса не позволяет судить об интенсивности «первичной реакции».

Заметим, однако, следующее: авторы полагают, что «активное усилие», т. е. усилие, развиваемое сокращающимися гладкими мышцами, является частью общего усилия, возникающего в сосудах под давлением. В то же время они принимают, что «активное усилие» не зависит от степени растяжения сосудов. Но одно условие противоречит другому. В самом деле, как бы сильно ни сокращались мышцы, общее усилие при малой величине давления будет близким к нулю. Но в таком случае должно быть близким к нулю и «активное усилие», которое, следовательно (по определению общего усилия), не может не зависеть от давления. Кроме того, выведенная авторами формула, связывающая «активное усилие» и сопротивление сосудов, содержит неоцененные коэффи-

циенты. Анализируя эту формулу, Бартон и Стинсон заменяют коэффициенты произвольно выбранными цифрами, и поэтому представленные ими графики являются формальными. Наконец, линейную зависимость «активного усилия» и сопротивления сосудов авторы считают «удачным», но случайным результатом сочетания ряда факторов, которое может осуществляться не во всех случаях.

Действительно, отмеченная Бартоном и Стинсоном зависимость характера кривых сопротивления сосудов от режима перфузии не является правилом. Графики зависимости сопротивления сосудов задней конечности от частоты нервных импульсов, полученные двумя методами измерения сопротивления (рис. 1), трудно считать принципиально различными. Очевидно, сокращение гладких мышц в обоих случаях про-

текает по близкому закону, который качественно не модифицируется методом измерения сопротивления сосудов. Количественно же изменение сопротивления сосудов под влиянием одних и тех же сигналов, действительно, зависит от метода измерения. Причины этого и анализируются ниже.

Чтобы упростить анализ, представим прекапиллярные сосуды некоторого органа в виде «одиночного» сосуда, сопротивление которого эквивалентно сопротивлению сосудистой сети этого органа.

Увеличение жесткости сосуда при сокращении и. Пусть «эквивалентный» сосуд в отсутствие давления и управляющего сигнала имеет средний радиус  $r_0$  и толщину стенки  $\delta_0$ . При поступлении сигнала мышцы сокращаются, и радиус

сосуда становится равным  $r_1$ , а толщина стенки  $\delta_1$ . Тогда изменение радиуса по отношению к исходному

$$\Delta r = \frac{r_0 - r_1}{r_0} \quad (1)$$

будет характеризовать «первичную реакцию». В отличие от введенной Бартоном и Стинсоном характеристики «первичной реакции», величина  $\Delta r$  не зависит от давления в сосуде.

Вычислим относительное изменение радиуса  $\rho = \frac{r}{r_0}$  при воздействии сигнала и наличии в сосуде давления  $P$ . Давление вызывает в стенке сосуда кольцевое (тангенциальное) напряжение  $\sigma$ , которое приводит к увеличению радиуса. Примем, что

а) материал сосуда обладает упругими свойствами

$$\sigma = E\varepsilon, \quad (2)$$

где  $E$  — модуль Юнга сосуда,  $\varepsilon$  — относительная кольцевая деформация

$$\varepsilon = \frac{r - r_1}{r_1}; \quad (3)$$

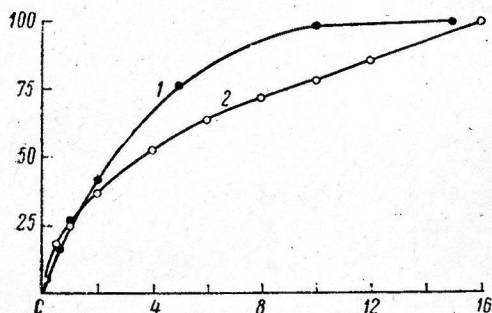


Рис. 1. Зависимость сопротивления сосудов задней конечности кошки от частоты стимуляции констрикторных волокон поясничного симпатического ствола.

По оси ординат — сопротивление сосудов (в % к максимальному ответу, принятому за 100); по оси абсцисс — частота стимулов в 1 сек. 1 — режим постоянного расхода (средние данные из 7 опытов); 2 — кривая из работы Мелландера (Melander, 1960), режим постоянного давления (средние данные).

б) материал сосуда несжимаем,<sup>1</sup> т. е.

$$\delta_0 r_0 = \delta_1 r_1 = \delta r = \text{const}, \quad (4)$$

и, наконец, что

в) кольцевое нормальное напряжение не изменяется вдоль радиуса сосуда.

В состоянии равновесия тангенциальное напряжение  $\sigma$  определяется давлением внутри сосуда, радиусом и толщиной его стенки по закону Лапласа

$$\sigma = \frac{Pr}{\delta}. \quad (5)$$

Подставляя в выражение (5)  $\sigma$  и  $\epsilon$  из (2) и (3) и используя (4), после ряда преобразований получаем формулу для относительного изменения радиуса  $\rho$  при наличии давления в сосудах

$$\rho = \frac{r}{r_0} = \frac{1 - \sqrt{1 - p(1 - \Delta\rho)^2}}{0.5p(1 - \Delta\rho)}, \quad (6)$$

в которой введено обозначение  $p = 4 \frac{r_0 P}{\delta_0 E}$ . На рис. 2 представлены рассчитанные по формуле (6) кривые зависимости  $\rho$  от пропорционального давлению безразмерной величины  $p$ .

Характер кривой 1 рис. 2 определяется тем, что с увеличением давления стенка сосуда становится тоньше. Это приводит к уменьшению жесткости сосуда. С увеличением давления радиус приближается к некоторому критическому значению, по достижении которого сосуд разрушается без дальнейшего роста давления. Полагают, что это не происходит вследствие одновременного увеличения модуля Юнга (Burton, 1951). Факт увеличения модуля Юнга при значительном давлении установлен в экспериментах с растяжением грудной аорты (Mc Donald, 1960). В опытах *in vivo* показано увеличение жесткости крупных артерий под влиянием адреналина (Peterson а. о., 1960). Авторы объясняют это увеличением модуля упругости.

Характер зависимости модуля Юнга от давления (и сама величина модуля) для прекапиллярных сосудов не известны. Заметим, однако, что в естественных условиях повышение артериального давления почти всегда совпадает с одновременным сокращением артериол. Как ясно из кривых 2 и 3 рис. 2, утолщение стенки этих сосудов при сокращении само по себе приводит к существенному увеличению жесткости, даже в предположении, что модуль Юнга остается неизменным.

Растяжимость и расходные характеристики<sup>2</sup> сосудов. Рассмотрим как влияет растяжимость сосудов на зависи-

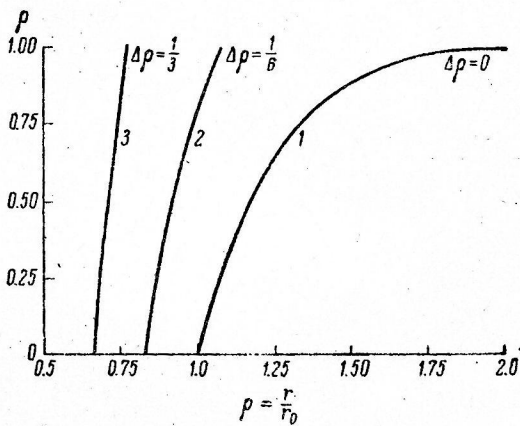


Рис. 2. Зависимость радиуса  $\rho$  «эквивалентного» сосуда от пропорционального давлению безразмерного параметра  $p = 4 \frac{r_0 P}{\delta_0 E}$  в отсутствие сигнала (1); при сокращении сосуда на одну шестую (2) и одну треть (3) исходного радиуса.

<sup>1</sup> Это эквивалентно утверждению, что коэффициент Пуассона для сосудов равен 0.5, как это доказано в эксперименте (Mc Donald, 1960).

<sup>2</sup> Расходной характеристикой в соответствии с термином русской технической литературы мы называем кривую зависимости расхода крови от давления. В зарубежной литературе эти кривые называют кривыми  $PQ$  или  $iP$ .

мость расхода крови  $Q$  от давления  $P$ . Эта зависимость определяется законом Пуазейля

$$Q = \frac{1}{\alpha} P r^4, \quad (7)$$

где  $\frac{1}{\alpha}$  — коэффициент пропорциональности, в который входит вязкость жидкости и длина гидравлического проводника. Модификация закона

Пуазейля для растяжимых сосудов обсуждалась рядом авторов (Wezler, Sinn, 1953; Савицкий, 1956, и др.). В случае, рассматриваемом нами, изменение радиуса определяется не только деформацией сосуда под действием давления, но и активным сокращением мышц под влиянием сигнала. Полагая коэффициент  $\frac{1}{\alpha}$  постоянным и подставляя в (7) значение  $r$  из (6), получим связь между расходом крови и давлением  $P$  для сосуда, на который действует сигнал

$$Q = \frac{P r_0^4}{\alpha} \left[ \frac{1 - \sqrt{1 - p(1 - \Delta p)^2}}{0.5 p (1 - \Delta p)} \right]^4. \quad (8)$$

На рис. 3, а представлены кривые зависимости давления  $P$  от расхода  $Q$  для нерастяжимого сосуда и при значении модуля Юнга  $10 \text{ кг/см}^2$ , рассчитанные по формуле (8). Как отмечалось, величина модуля Юнга для прекапиллярных сосудов не установлена. Для крупных артерий эта величина имеет порядок  $10 \text{ кг/см}^2$  (Mc Donald, 1960; Peterson a. o., 1960). На основании ряда экспериментальных данных, отношение толщины стенки к исходному радиусу принято равным 20%. Относительное уменьшение радиуса  $\Delta p$  при сокращении сосуда положено равным нулю, одной шестой и одной трети исходного радиуса.

Кривые на рис. 3, а показывают, что деформируемость сосудов увеличивает их пропускную способность. Один и тот же расход (например,

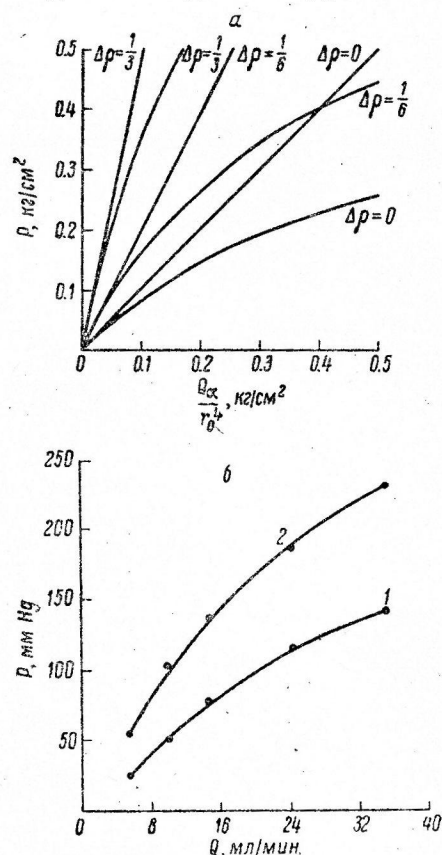


Рис. 3. Расходные характеристики.

а — характеристики двух «эквивалентных» сосудов — нерастяжимого ( $E = \infty$ , прямые линии) и растяжимого ( $E = 10 \text{ кг/см}^2$ , кривые линии) в зависимости от  $\Delta p$ ; б — характеристики сосудов задней конечности кошки: 1 — в отсутствие вазоконстрикторных импульсов; 2 — при стимуляции поясничного симпатического ствола 2 импульсами в 1 сек. (напряжение — 6 в, длительность импульсов — 8 мсек.).

$0.3 \text{ кг/см}^2$  — в приведенных единицах) может быть обеспечен при давлении на 31.7% меньшем в случае растяжимого сосуда с  $E = 10 \text{ кг/см}^2$  по сравнению с нерастяжимым, когда  $\Delta p = 0$ . Однако по мере сужения растяжимого сосуда расход при одном и том же давлении все меньше отклоняется от величины, определенной для нерастяжимого сосуда. Так, при давлении  $0.25 \text{ кг/см}^2$  растяжимый сосуд пропускает на 90% больше крови в отсутствие сужения, на 44%, когда сосуд сужен на одну шестую и на 30%, когда он сужен на одну треть исходного радиуса. Это объясняется уменьшением растяжимости вследствие утолщения стенки сосуда.



Расходные характеристики, рассчитанные по формуле (8), близки к экспериментальным характеристикам сосудов задней конечности (рис. 3, б). При раздражении суживающих волокон с частотой 2 импульса в 1 сек. (кривая 2) отклонение расходной характеристики от оси давления уменьшается. Это указывает на понижение растяжимости сосудов.

Сходство теоретических и экспериментальных кривых показывает, что, несмотря на упрощения, теоретический анализ отражает основные факторы, определяющие нелинейность реальных характеристик, а именно — деформируемость прекапиллярных сосудов и увеличение их жесткости при сокращении гладких мышц.

Расходные характеристики сосудов сердца и мозга в области физиологически нормальных давлений больше наклонены к оси расхода, чем, например, характеристики сосудов конечностей или кишечника. Как показывает анализ формулы (8), это может определяться факторами, увеличивающими деформируемость артериол — меньшей толщиной их стенки или меньшей величиной  $E$ . Расходная характеристика сосудов почки имеет иную форму, чем это следует из формулы (8). Полагают, что S-образная форма расходной характеристики почечных сосудов определяется сокращением гладких мышц в ответ на повышение давления (Thurau, Kramer, 1959; Waugh, Shanks, 1960). Влияние этого фактора мы не учитывали.

Зависимость гидравлического сопротивления от изменения радиуса сосудов при различных режимах перфузии. Выведем соотношение для гидравлического сопротивления сосудов

$$R = \frac{P}{Q} = \frac{1}{ar^4} \quad (9)$$

при постоянном давлении  $P$  или расходе  $Q$  от «первичной реакции» сосуда —  $\Delta p$ . Подставляя в (9) значение  $r$  из (6) имеем

$$R = \frac{1}{ar_0^4} \left[ \frac{0.5p(1 - \Delta p)}{1 - \sqrt{1 - p(1 - \Delta p)^2}} \right]^4 \quad (10)$$

Кривые зависимости сопротивления сосуда от величины  $\Delta p$  в случае стабилизированного давления, рассчитанные по формуле (10), представлены сплошными линиями на рис. 4. При построении этих кривых максимальное значение параметра  $p$  принято равным 1, исходя из следующих данных:  $\frac{r_0}{\delta_0} = 5$ ;  $E = 10$  кг/см<sup>2</sup> и  $P = 0.5$  кг/см<sup>2</sup> (или соответственно  $E = 5$  кг/см<sup>2</sup> и  $P = 0.25$  кг/см<sup>2</sup>). Этому значению параметра  $p$  соответствует кривая, наиболее отстоящая от кривой нерастяжимого сосуда; кроме того, приведены кривые для промежуточных значений  $p$  — две трети и одна треть.

Чтобы исследовать зависимость сопротивления сосуда от величины «первичной реакции» в режиме стабилизированного расхода, выразим  $P$  через  $Q$  согласно (7):

$$P = \frac{\alpha}{Qr^4} \quad (11)$$

и, подставляя (11) в (6), после некоторых преобразований получим кубическое уравнение

$$p^3 - (1 - \Delta p)p^2 - (1 - \Delta p)q = 0, \quad (12)$$

определяющее относительное изменение радиуса  $p$  как функцию от  $\Delta p$  и безразмерного параметра  $q = \frac{Q\alpha}{Er_0^3\delta_0}$ . Получив из (12) величины отно-

сительного радиуса  $r$  для различных значений  $\Delta r$  и безразмерного параметра расхода  $q$  и подставляя эти величины в (9), найдем зависимость сопротивления сосуда  $R$  от  $\Delta r$  при выбранных значениях  $q$ .

На рис. 4 штриховыми линиями представлены кривые  $R$ , построенные описанным способом, для значений  $q=4.000, 0.431, 0.122$ . Значения параметра расхода  $q$  выбраны таким образом, чтобы при  $\Delta r=0$  сопротивление сосуда было таким же, как и в режиме постоянного давления при  $r$  равном единице, двум третям и одной трети соответственно.

Пары кривых на рис. 4, которые выходят из одних и тех же точек оси ординат, можно рассматривать как кривые трех сосудов, обладающих

при одном и том же давлении и  $\Delta r=0$  разной величиной сопротивления. Они могут отличаться друг от друга неодинаковыми величинами модуля упругости или толщиной стенки. Чем больше  $E$  или толщина стенки, тем ближе сопротивление данного сосуда к сопротивлению нерастяжимого сосуда.

Допустим, что сопротивление сосудов измеряется в режиме постоянного расхода и каждый из них подвергается действию таких сигналов, что сопротивление всех сосудов возрастает в 2.6 раза. Необходимые для этого величины «первичной реакции» приведены в таблице.

Сопоставление кратности увеличения сопротивления сосудов в зависимости от его исходной величины и режима перфузии

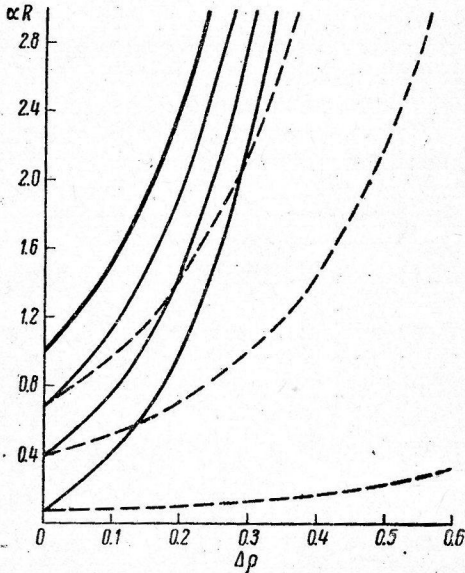


Рис. 4. Зависимость гидравлического сопротивления  $R$  «эквивалентных» сосудов от величины «первичной реакции»  $\Delta r$  в режиме постоянного давления (сплошные линии) и постоянного расхода (штриховые линии).

Жирная линия, выходящая из точки  $\alpha R=1.0$ , гидравлическое сопротивление нерастяжимого сосуда.

| $\alpha R$ при $\Delta r = 0$ | Кратность увеличения $\alpha R$ в режиме $Q = \text{const}$ | $\Delta r$ | Кратность увеличения $\alpha R$ в режиме $P = \text{const}$ |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------|
| 1.000                         | 2.6                                                         | 0.2125     | 2.6                                                         |
| 0.681                         | 2.6                                                         | 0.2475     | 3.8                                                         |
| 0.386                         | 2.6                                                         | 0.3000     | 7.4                                                         |
| 0.0625                        | 2.6                                                         | 0.4000     | 81.6                                                        |

Чем больше деформируем сосуд, тем бóльшая «первичная реакция» необходима для увеличения сопротивления в одно и то же число раз, когда измерение производится в режиме постоянного расхода. С другой стороны, при этих же величинах «первичной реакции», но в режиме постоянного давления, сопротивление сосудов увеличивается больше, чем в режиме постоянного расхода. Причина этих явлений одна и та же — растяжимость сосудов. В режиме постоянного расхода противодействие давления наиболее ощутимо. Повышаясь, оно тем сильнее препятствует сокращению мышц, чем более растяжим сосуд. Постоянное давление противодействует сокращению мышц слабее, и сопротивление сосудов увеличивается больше.

Кратность увеличения сопротивления 2.6 выбрана в качестве примера потому, что именно во столько раз повышается сопротивление сосудов задней конечности и почки под влиянием максимальной стимуляции сосудосуживающих волокон в условиях перфузии при постоянном расходе (Хаютин, 1961). В условиях постоянного давления максимальное раздражение сосудосуживающих волокон повышает сопротивление сосудов конечности в 5—8 раз (Mellander, 1960), а сосудов почки в 5—10 раз (Се-

lander, 1954). Эти цифры в 2—4 раза превышают найденные в условиях постоянного расхода. Именно такого результата и следует ожидать из анализа кривых рис. 4.

Зависимость сопротивления сосудов от интенсивности управляющих сигналов. Кривые, представленные на рис. 4, характеризуют зависимость сопротивления сосуда от «первичной реакции». Но, будучи первичным по отношению к изменению сопротивления сосудов, уменьшение радиуса сосуда само по себе представляет результат воздействия управляющего сигнала. Что это преобразование существенным образом сказывается на зависимости сопротивления сосудов от реально действующих сигналов, ясно из сравнения кривых на рис. 1 и 4. Чтобы облегчить сопоставление теоретических и экспериментальных результатов, попытаемся найти связь между «первичной реакцией» и частотой нервных импульсов.

Обозначим через  $m$  число биохимических рецепторов гладких мышц в некотором единичном объеме ткани сосуда радиусом  $r_1$ , способных к связи с медиатором, при частоте нервных импульсов, равной  $f$ . Предположим, что каждому импульсу соответствует выделение некоторого постоянного числа молекул медиатора (Brown, Gillespie, 1957) и что между соединением рецептора с медиатором и его освобождением устанавливается динамическое равновесие. В отсутствие импульсов ( $f=0$ ) число рецепторов пусть будет  $m_0$ , а радиус сосуда при этом равен  $r_0$ . При достаточно большой частоте число  $m$  стремится к нулю, причем радиус сосуда приближается к некоторому значению  $r_{\min}$ , которому соответствует полное «насыщение» рецепторов медиатором, т. е. максимально возможное сокращение гладких мышц.

Когда частота импульсов возрастает на величину  $df$ , число «свободных» рецепторов уменьшается на величину  $dm$ . Очевидно, величина  $dm$  пропорциональна изменению частоты  $df$  и числу «свободных» рецепторов  $m$

$$-dm = cmdf, \quad (13)$$

где  $c$  — предполагается постоянной. Проинтегрировав (13) с учетом условия  $m=m_0$  при  $f=0$ , получим

$$m = m_0 e^{-cf}. \quad (14)$$

Теории действия веществ на клетку (Paton, 1961) предполагают, что отношение наблюдаемого ответа эффектора к максимально возможному равно отношению числа «занятых» при данной концентрации медиатора рецепторов ( $m_0 - m$ ) к их числу ( $m_0$ ) при нулевой концентрации

$$\frac{m_0 - m}{m_0} = \frac{r_0 - r_1}{r_0 - r_{\min}}. \quad (15)$$

Используя (1), (14) и (15), получим

$$\Delta p = \Delta p_{\infty} (1 - e^{-cf}), \quad (16)$$

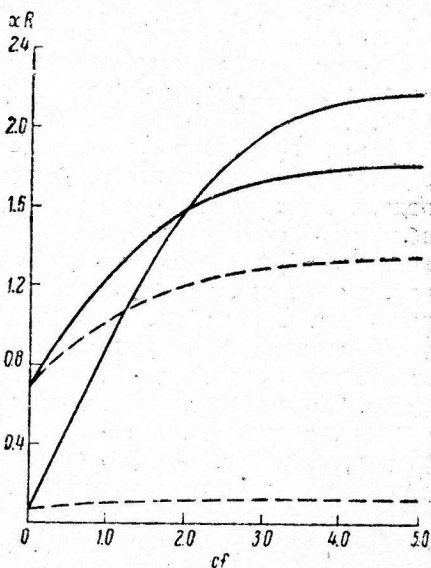


Рис. 5. Зависимость гидравлического сопротивления  $\alpha R$  «эквивалентных» сосудов от частоты управляющего сигнала ( $cf$ ) в режиме постоянного давления (сплошные линии) и постоянного расхода (штриховые линии).



где введено обозначение  $\Delta r_{\infty} = \frac{r_0 - r_{\min}}{r_0}$  — предельно возможное уменьшение радиуса (по отношению к исходному) при «насыщении» всех рецепторов медиатором.

На рис. 5. приведены графики сопротивления сосудов в зависимости от частоты нервных импульсов. На основании анализа экспериментальных данных (рис. 1, 2), значение постоянной  $c$  принято равным одной трети. Это соответствует предположению, что при частоте 15 импульсов в 1 сек. насыщение достигает приблизительно 99%. Предельные величины  $\Delta r_{\infty}$  для кривых на рис. 5 выбраны в предположении, что при этой частоте исходное сопротивление сосудов в режиме постоянного расхода увеличивается в 2 раза. Если при этом условии измерять сопротивление сосудов в режиме постоянного давления, то сопротивление менее растяжимого из них превысит исходное в 2.67 раза, а более растяжимого в 35.1 раза.

Что последняя цифра может быть реальной, свидетельствуют данные о стократном увеличении сопротивления кожных сосудов дистального отдела конечности при максимальном раздражении сосудосуживающих волокон (Celander, Folkow, 1951). Столь большое увеличение сопротивления авторы объясняют особенно обильной иннервацией кожных сосудов. Возможно, что «мощность» иннервации сосудов отдельных органов различна. Однако судить об этом на основании сопоставления кратности увеличения сопротивления сосудов трудно. В самом деле, в режиме постоянного расхода сопротивление обоих сосудов на рис. 5 возрастает вдвое. Но в режиме постоянного давления сопротивление одного из них увеличивается в 13 раз больше, чем другого. Согласно Грину и Кепчару (Green, Kerpchar, 1959), максимальная стимуляция чревного нерва увеличивает сопротивление сосудов артериальной системы печени примерно в 1.75, а сосудов тонкого кишечника — в 5 раз. Эти цифры, полученные в режиме постоянного давления, внушают представление, что «мощность» иннервации сосудов кишечника почти в 3 раза больше. Но в режиме постоянного расхода сопротивление сосудов этих же органов возрастает в 2 и 2.3 раза (Хаютин, 1961). Это приводит к иному представлению о сравнительной «мощности» их иннервации.

Несостоятельность оценки «мощности» вазомоторной иннервации путем сравнения кратности увеличения сопротивления понятна. При таком сопоставлении не принимается во внимание различие геометрических и механических параметров сосудов.

Проведенный теоретический анализ подтверждает, что режим перфузии качественно не изменяет характера зависимости сопротивления сосудов от интенсивности управляющего сигнала. Вместе с тем теория показывает, что различие механических свойств и геометрических параметров прекапиллярных сосудов отдельных органов и изменение этих свойств в процессе жизнедеятельности и болезни должно существенным образом сказываться на реализации нервных и гуморальных сигналов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Савицкий Н. Н. Некоторые методы исследования и функциональной оценки системы кровообращения. Медгиз, 1956.  
 Хаютин В. М., ДАН СССР, 138, 6, 1473, 1961.  
 Burton A. C., R. H. Stinson, Journ. Physiol., 153, 290, 1960.  
 Brown G. L., J. S. Gillespie, Journ. Physiol., 138, 81, 1957.  
 Celander O., Acta physiol. scand., 32, Suppl. 116, 1954.  
 Celander O., B. Folkow, Acta physiol. scand., 23, 64, 1951.  
 Green H. D., J. H. Kerpchar, Physiol. Rev., 39, 617, 1959.  
 McDonald D. A. Blood flow in arteries. London, 1960.  
 Mellander S., Acta physiol. scand., 50, Suppl. 176, 1960.  
 Paton W. D. M., Proc. Roy. Soc. B., 154, 21, 1961.  
 Peterson L. H., R. E. Jensen, J. Parnell, Circul. Research, 8, 622, 1960.



Thureau K., K. Kramer, Arch. ges. Physiol., 269, 77, 1959.

Waugh W. H., R. G. Shanks, Circul. Research, 8, 871, 1960.

Wezler K., W. Sinn. Das Strömungsgesetz des Blutkreislaufes. Aulendorf, 1953.

Поступило 28 IX 1961

---

THE THEORY OF MEASUREMENT OF VASCULAR RESISTANCE UNDER  
CONDITIONS OF NERVOUS AND HUMORAL CONTROL

By *L. V. Nikitin* and *V. M. Khajutin*

From the Institute of Mechanics, USSR Acad. Sci., and Institute of Normal  
and Pathologic Physiology, USSR Acad. Med. Sci., Moscow

---

## О НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ

М. И. Ульянов

Институт психиатрии АМН СССР, Москва

Предположение С. П. Боткина о наличии центральной нервной регуляции системы крови нашло свое подтверждение в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Успехи, достигнутые в этой области, составляют в основном заслугу советских ученых (Беленький, 1950; Ильин, 1951; Гольдберг, 1952; Вогралик, 1953; Черниговский, Ярошевский, 1953; Козловская, 1954; Джавадян, 1955).

Настоящее исследование посвящено изучению безусловных и условно-рефлекторных реакций системы крови, возникающих при болевых (ноцицептивных) раздражениях у животных.

## МЕТОДИКА

Работа проводилась на 6 беспородных собаках обоего пола весом от 9.5 до 17.3 кг. В подготовительном периоде для каждой из собак эмпирически устанавливался порог силы тока. В дальнейшем у 3 собак (Трус, Мудрый, Ласковый) применялось слабое надпороговое раздражение, а у 3 остальных (Боб, Герта, Снежок) — раздражение большей интенсивности.

Опыты ставились в условиях изолированной комнаты, всегда с утра (за несколько часов до кормления животных), 3—4 раза в неделю.

В ходе работы мы стремились к поддержанию строго стереотипных условий экспериментальной обстановки. Кровь брали из одной и той же поперечной насечки краевой вены уха. В части опытов для предотвращения свертывания крови к месту надреза прикладывалась ватка, смоченная раствором гепарина.

Предварительно, в течение 1—2 недель, собак приучали к обстановке опытов. При этом изучались фоновые колебания морфологического состава крови. По достижении стойкого исходного фона приступали к опытам, в ходе которых подсчитывались общее число лейкоцитов и лейкоцитарная формула, а у 3 собак — также общее число эритроцитов.

Методика выработки условного лейкоцитарного рефлекса на изменение морфологического состава крови при электрокожном раздражении была следующей. Собаку приводили в экспериментальную комнату, устанавливали в станке и свободно фиксировали мягкими лямками. На выбитую боковую поверхность задней лапы накладывали свинцовые электроды с марлевыми прокладками, смоченными физиологическим раствором, после чего брали кровь.

Надрез вены и взятие крови проходили, как правило, без видимой реакции со стороны животного, но тем не менее, для определения исходных данных мы брали 2—3 пробы крови. Для того, чтобы окончательно исключить влияние болевого фактора, связанного с насечкой вены, у 3 собак каждый опыт начинался с предварительного изучения фоновых колебаний морфологического состава крови. При этом у животных в течение получаса брали 8 проб крови по приведенной ниже схеме основного опыта. Далее включался электрометроном с ритмом 300 ударов в 1 мин. Через 5 сек. к действию метронома присоединялось электрокожное раздражение, которое вызывалось фарадическим током, напряжением от 25 до 90 в, частотой 80 периодов в 1 сек., длительностью импульса 3 мсек. Генератором и датчиком импульсного тока служил аппарат для стимуляции мышц (АСМ-2). Продолжительность совместного действия обоих раздражителей составляла 10 сек. По прекращении действия раздражителей кровь исследовалась через 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 и 30 мин. В ходе опытов по выработке условного рефлекса на изменение морфологического состава периферической крови изучалась динамика безусловной реакции. Периодически испытывалось также изолированное действие условного раздражителя без подкрепления, что позволяло следить за динамикой условного лейко-эритроцитарного рефлекса.

В опытах на 2 собаках мы изучили, кроме того, динамику угашения и последующего восстановления выработанной временной связи.

Периодически, в конце каждой серии опытов (по выработке, угашению и последующему восстановлению временной связи), а также после 2—3-недельного отдыха собак подвергали общему гематологическому обследованию (полный анализ периферической крови, исследование стерильного пунктата костного мозга). Всего было поставлено 109 опытов, в ходе которых произведено 1018 исследований крови.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

На электрокожное раздражение собаки реагировали двигательной защитно-оборонительной реакцией, интенсивность которой зависела от силы применяемого тока и индивидуальных особенностей животных. При

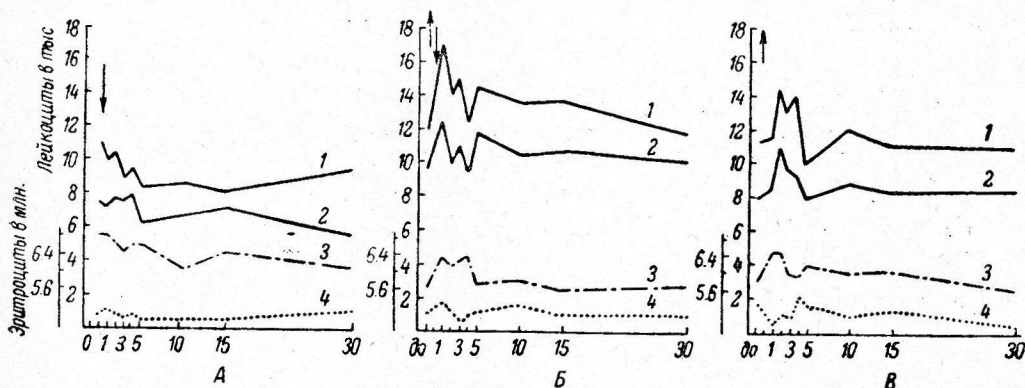


Рис. 1. Фоновые колебания лейкоцитарного и эритроцитарного состава крови (А), безусловнорефлекторная (Б) и условнорефлекторная (Б) лейко-эритроцитарные реакции у собаки Трус.

По оси абсцисс — время (в мин.); по оси ординат: общее количество лейкоцитов (1), нейтрофилов (2), лимфоцитов (3) (в тыс. в  $1 \text{ мм}^3$ ) — правый ряд цифр и эритроцитов (4) (в млн) — левый ряд цифр. Стрелки: вверх — действие  $M_{300}$ , вниз — электрокожное раздражение.

действии слабого электрического тока в первых опытах животные проявляли общее беспокойство, однако с повторением опытов двигательная реакция ограничивалась одним сгибанием лапы, на которую были наложены электроды. На сильное электрокожное раздражение собаки реагировали бурной двигательной защитно-оборонительной реакцией.

Результаты исследования крови показали, что при болевом раздражении возникает кратковременное повышение количества лейкоцитов и эритроцитов. Из рис. 1, Б и 2, А видно, что лейкоцитоз, возникающий в первые минуты после раздражения, был обусловлен главным образом повышением абсолютного количества нейтрофилов.

При сильных электрокожных раздражениях наблюдался также ряд морфологических изменений со стороны лейкоцитов. Увеличивалось количество клеток цитолиза, главным образом нейтрофилов и в меньшей степени лимфоцитов (тельца Боткина—Гумпрехта); встречались мононуклеары с повышенной базофилией («плазматизацией») протоплазмы. Число этих элементов, а также типичных плазматических клеток в ходе опыта заметно возрастало. Так, например, у собаки Герта в одном из

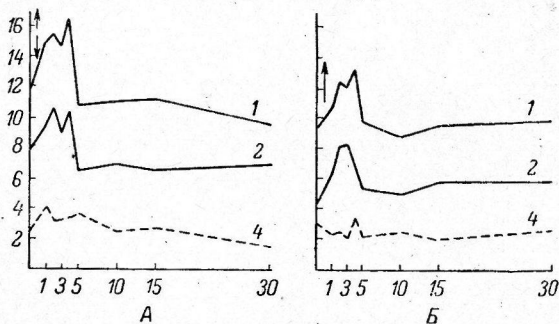


Рис. 2. Безусловнорефлекторная (А) и условнорефлекторная (Б) лейкоцитарная реакции у собаки Боб.

По оси ординат — количество лейкоцитов (в тыс. в  $1 \text{ мм}^3$ ).

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

**Изменения морфологического состава периферической  
крови и миелограммы у собаки Боб**

| Клеточные формы                                                       | Исходные<br>данные<br>(6 XI 1959) | К моменту<br>выработки<br>устойчивого<br>рефлекс<br>(9 XII 1959) | При угаше-<br>нии услов-<br>ного рефлекса<br>(6 XII 1959) | При восстано-<br>влении услов-<br>ного рефлекса<br>(13 I 1960) | После опытов<br>(6 II 1960) |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Периферическая кровь</b>                                           |                                   |                                                                  |                                                           |                                                                |                             |
| Гемоглобин (в %)                                                      | 84                                | 89                                                               | 71                                                        | 85                                                             | 83                          |
| Эритроциты (в млн)                                                    | 6.94                              | 7.9                                                              | 6.28                                                      | 7.0                                                            | 7.3                         |
| Цветной показатель                                                    | 0.61                              | 0.56                                                             | 0.57                                                      | 0.6                                                            | 0.57                        |
| Ретикулоциты (в %)                                                    | 0.35                              | 0.8                                                              | 0.2                                                       | —                                                              | 0.4                         |
| Лейкоциты (в тыс.)                                                    | 14.4                              | 9.5                                                              | 8.2                                                       | 10.0                                                           | 13.0                        |
| Эозинофилы                                                            | $\frac{6}{864}$                   | $\frac{8}{760}$                                                  | $\frac{4}{328}$                                           | $\frac{8}{800}$                                                | $\frac{7}{910}$             |
| Палочкоядерные нейтрофилы                                             | $\frac{2}{288}$                   | $\frac{9}{855}$                                                  | $\frac{5}{410}$                                           | $\frac{6}{600}$                                                | $\frac{3}{390}$             |
| Сегментоядерные нейтрофилы                                            | $\frac{69}{9936}$                 | $\frac{54}{5130}$                                                | $\frac{72}{5904}$                                         | $\frac{60}{6000}$                                              | $\frac{62}{8060}$           |
| Лимфоциты                                                             | $\frac{19}{2736}$                 | $\frac{23}{2185}$                                                | $\frac{16}{1312}$                                         | $\frac{21}{2100}$                                              | $\frac{24}{3120}$           |
| Моноциты                                                              | $\frac{4}{576}$                   | $\frac{6}{570}$                                                  | $\frac{3}{246}$                                           | $\frac{5}{500}$                                                | $\frac{4}{520}$             |
| Ядерный индекс сдвига нейтрофилов                                     | 0.03                              | 0.16                                                             | 0.07                                                      | 0.1                                                            | 0.05                        |
| <b>Пунктат костного мозга</b>                                         |                                   |                                                                  |                                                           |                                                                |                             |
| <b>Миелокарициты (в тыс.), остальные форменные<br/>элементы (в %)</b> |                                   |                                                                  |                                                           |                                                                |                             |
| Миелокарициты                                                         | 200                               | 180                                                              | —                                                         | 100                                                            | 205                         |
| Гемоцитобласты                                                        | 0.25                              | 0.1                                                              | —                                                         | 0.6                                                            | 0.25                        |
| Миелобласты                                                           | —                                 | 0.1                                                              | 0.25                                                      | 1.0                                                            | 0.75                        |
| Промиелоциты                                                          | 1.5                               | 1.2                                                              | 1.0                                                       | 2.6                                                            | 1.25                        |
| Миелоциты:                                                            |                                   |                                                                  |                                                           |                                                                |                             |
| нейтрофильные                                                         | 2.5                               | 3                                                                | 1.25                                                      | 1.0                                                            | 2.0                         |
| эозинофильные                                                         | 1.5                               | 0.7                                                              | 0.75                                                      | 0.4                                                            | 0.5                         |
| базофильные                                                           | 0.5                               | —                                                                | 0.5                                                       | —                                                              | —                           |
| Метамиелоциты:                                                        |                                   |                                                                  |                                                           |                                                                |                             |
| нейтрофильные                                                         | 6.5                               | 13.0                                                             | 3.0                                                       | 10.6                                                           | 10.5                        |
| эозинофильные                                                         | 0.75                              | 0.7                                                              | 0.25                                                      | 1.2                                                            | 0.5                         |
| Палочкоядерные:                                                       |                                   |                                                                  |                                                           |                                                                |                             |
| нейтрофильные                                                         | 29.0                              | 30.8                                                             | 28.0                                                      | 20.4                                                           | 29.5                        |
| эозинофильные                                                         | 1.75                              | 1.5                                                              | 1.5                                                       | 1.6                                                            | 2.5                         |
| Сегментоядерные:                                                      |                                   |                                                                  |                                                           |                                                                |                             |
| нейтрофильные                                                         | 16.5                              | 8.0                                                              | 16.0                                                      | 15.8                                                           | 10.0                        |
| эозинофильные                                                         | 0.25                              | 0.5                                                              | —                                                         | 0.2                                                            | —                           |
| Базофилы                                                              | 0.25                              | —                                                                | 0.5                                                       | —                                                              | 0.25                        |
| Лимфоциты                                                             | 1.25                              | 1.0                                                              | 0.5                                                       | 1.0                                                            | 0.5                         |
| Моноциты                                                              | 0.75                              | 1.0                                                              | 0.5                                                       | 0.2                                                            | —                           |
| Прозеритробласты                                                      | 0.25                              | 0.1                                                              | 0.25                                                      | 0.6                                                            | 0.5                         |
| Эритробласты                                                          | 32.75                             | 25.3                                                             | 40.25                                                     | 30.8                                                           | 36.5                        |
| Ретикулярные клетки                                                   | 1.5                               | 6.8                                                              | 4.0                                                       | 6.0                                                            | 1.75                        |
| Клетки Феррата                                                        | 1.0                               | 2.5                                                              | 0.5                                                       | 2.0                                                            | 0.25                        |
| Плазматические клетки                                                 | 1.25                              | 3.7                                                              | 1.0                                                       | 4.0                                                            | 2.5                         |
| Мегакарициты                                                          | 4.0                               | 11.0                                                             | 2.0                                                       | 9.0                                                            | 4.0                         |
| Лейко-эритробластический индекс                                       | 1.9                               | 2.4                                                              | 1.3                                                       | 1.7                                                            | 1.8                         |
| Нейтрофилграмма:                                                      |                                   |                                                                  |                                                           |                                                                |                             |
| миелоциты                                                             | 7.5                               | 15.5                                                             | 4.5                                                       | 8.5                                                            | 7.0                         |
| метамиелоциты                                                         | 18.0                              | 15.5                                                             | 8.5                                                       | 17.0                                                           | 13.5                        |
| палочкоядерные                                                        | 49.0                              | 42.5                                                             | 39.0                                                      | 33.0                                                           | 41.5                        |
| сегментоядерные                                                       | 25.5                              | 26.5                                                             | 48.0                                                      | 41.5                                                           | 38.0                        |
| Эритробластограмма:                                                   |                                   |                                                                  |                                                           |                                                                |                             |
| проэритробласты                                                       | 1.0                               | 2.0                                                              | 1.0                                                       | 1.0                                                            | 2.0                         |
| эритробласты базофильные                                              | 26.0                              | 22.0                                                             | 28.0                                                      | 14.0                                                           | 32.0                        |
| эритробласты полихроматофильные                                       | 45.0                              | 28.0                                                             | 40.0                                                      | 46.0                                                           | 43.0                        |
| эритробласты оксифильные                                              | 28.0                              | 48.0                                                             | 31.0                                                      | 39.0                                                           | 23.0                        |



опытов, количество «форм раздражения» повысилось со 144 до 1350 клеток в  $1 \text{ мм}^3$  крови.

В результате электрокожного подкрепления действия метронома у животных вырабатывался условный оборонительный рефлекс. Первые проявления условнорефлекторных изменений со стороны морфологического (в частности, лейкоцитарного) состава периферической крови были отмечены после 4—9 сочетаний. Окончательное формирование условного рефлекса имело место в результате 5—14, а у 1 собаки 22 сочетаний электрокожного раздражения с действием условного агента. К этому времени условнорефлекторные изменения лейкоцитарного и эритроцитарного состава крови полностью соответствовали безусловнорефлекторным. Так, при сравнении рис. 1, Б и В, а также рис. 2, А и Б отмечается значительное сходство в динамике общего числа эритроцитов, лейкоцитов и основных ингредиентов лейкоцитарной формулы.

Важно подчеркнуть, что при действии условного раздражителя морфологические сдвиги не только в количественном, но и в качественном отношении были идентичны с тем, что наблюдалось при действии безусловного раздражителя. При этом имеются ввиду не только изменения со стороны лейкоцитарной формулы, но также увеличение числа клеток цитолиза. В литературе мы не встречали указаний на возможность условнорефлекторного воспроизведения этого феномена. Число плазматических клеток в опытах с условно-болевым раздражением также, как правило, возрастало.

Дальнейшие наблюдения показали, что условнорефлекторные изменения морфологического состава крови у собак при стереотипных условиях опыта носят достаточно стойкий характер.

Общее гематологическое обследование животных позволило установить, что в процессе выработки условных рефлексов фоновые величины основных гематологических показателей претерпевают значительные изменения. Приводим результаты исследования периферической крови и костного мозга у одной из подопытных собак (таблица). Из данных таблицы видно, что исходные гематологические данные были в пределах норм, установленных для собак (Ряжкин, 1956; Иванян, 1961). Ко времени выработки и упрочения условного рефлекса количество эритроцитов, а также ретикулоцитов заметно возросло, цветной показатель снизился. Из миелограммы видно, что количество эритробластов уменьшилось. Парциальная эритробластограмма обнаруживает резкое возрастание числа ортохромных эритробластов (3-го порядка). Все это позволяет думать об активации эритропоэза в смысле интенсификации созревания (гемоглобинизации) и выхода элементов красной крови в периферическое русло. Общее число лейкоцитов было в норме. Вместе с тем имела место абсолютная нейтропения со сдвигом влево. Данные исследования гемограммы и миелограммы свидетельствуют о дегенеративном характере созревания нейтрофилов при сохранности фазы выхода.

Сравнительное изучение миелограмм обнаруживает, кроме того, отчетливое увеличение (с 3.75 до 13%) процентного содержания ретикулярных, а также плазматических клеток. В норме, по данным Г. А. Ряжкина (1956), количество их у собак колеблется от 0.5 до 7.4%.

При изучении мазка костного мозга встречались отдельные скопления ретикулярных и плазматических клеток (до 20—40 элементов в каждом). Отмечалось увеличение числа макрофагов, а также мегакариоцитарных элементов. Из данных таблицы видно, что общее число мегакариоцитарных клеток в мазке костного мозга возросло почти втрое. Это увеличение происходило главным образом за счет базофильных предстadium мегакариоцитов.

Таким образом, одновременное исследование периферической крови и костномозговых пунктатов позволило установить преимущественно истинный характер гематологических сдвигов, наблюдаемых в процессе

выработки условного рефлекса. Вместе с тем исследование костного мозга обнаружило большее разнообразие и глубину гематологических изменений, что свидетельствует о высокой реактивности кроветворных органов.

Есть все основания полагать, что указанные изменения явились результатом наших воздействий на нервную систему животного. Отмеченные морфологические сдвиги можно поставить в связь с изменением функционального состояния ц. н. с. в сторону относительного преобладания процессов возбуждения.

В правильности такого предположения нас убедили также опыты с угашением условного рефлекса. В опытах на 2 собаках мы наблюдали постепенное угасание условного лейкоцитарного рефлекса при многократном изолированном применении  $M_{300}$  без подкрепления. На рис. 3 видно, что первые признаки изменения условнорефлекторной лейкоцитарной реакции у собаки Боб

появились после трехкратного изолированного применения условного раздражителя. В первую минуту после действия метронома вместо ожидаемого лейкоцитоза имело место снижение числа лейкоцитов. Изменения со стороны лейкоцитарной формулы также утратили свою закономерность. Полное угашение было достигнуто в результате 5—6 опытов. В этих опытах в первые минуты количество лейкоцитов закономерно снижалось, после чего возвращалось к исходным

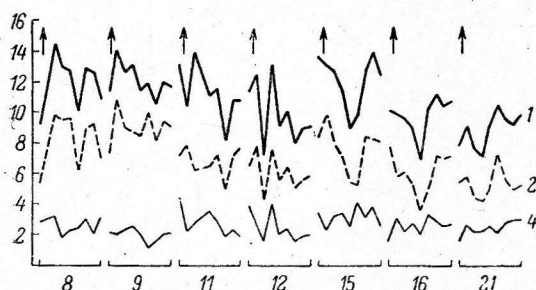


Рис. 3. Динамика угашения условнорефлекторной лейкоцитарной реакции у собаки Боб.

По оси абсцисс — даты опытов (декабрь, 1959); по оси ординат — количество лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup>. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

цифрам. Из рис. 3 видно, что общий уровень числа лейкоцитов, в пределах которого развигывалась лейкоцитарная реакция, к концу опытов с угашением неуклонно понижался. Полностью угашенный условный лейкоцитарный рефлекс в дальнейшем мог быть снова восстановлен в результате 4—5 подкреплений.

Изменения морфологического состава крови и миеограммы в результате опытов с угашением во многом носили характер противоположный тем, которые имели место в процессе выработки условного рефлекса. Так, количество эритроцитов и ретикулоцитов, содержание гемоглобина заметно понижалось. В миеограмме количество эритробластических элементов увеличивалось, превысив даже исходный уровень. Соотношение между эритробландами 2-го и 3-го порядка по сравнению с предыдущим опытом изменилось на обратное. Сопоставление данных исследования периферической крови и миеограммы позволяет предположить, что в результате опытов с угашением имела место задержка процесса созревания эритробластов, а также выхода эритроцитов в периферическую кровь. Общее число лейкоцитов в этом случае было минимальным. Ядерный индекс нейтрофилов снизился за счет уменьшения количества палочкоядерных. При рассмотрении парциальной нейтрофилограммы отмечаются уменьшение количества метамиеоцитов и миеоцитов и значительное накопление зрелых форм. Индекс созревания нейтрофилов костного мозга снизился не только в сравнении с предыдущим опытом, но и по отношению к исходным данным. Сопоставляя эти изменения с изменениями нейтрофильного состава периферической крови, можно заключить, что ускорение созревания нейтрофилов сочеталось с задержкой их выхода из костного мозга.

Из данных таблицы видно, что в результате опытов с угашением ретикуло-плазмодитарная реакция со стороны костного мозга исчезла. Процентное содержание мегакариоцитов уменьшилось.

Важно подчеркнуть, что в результате этой серии опытов основные показатели периферической крови и костномозгового кроветворения изменились не только по сравнению с предыдущим опытом, но также и по отношению к исходным данным. Эти изменения были диаметрально противоположны тем, которые имели место в процессе выработки условного рефлекса. Мы убедились также, что простое прекращение опытов не вызывает тех сдвигов, которые наблюдаются при угашении. Из данных той же таблицы видно, что после отдыха животных наступала нормализация, приближение гематологических показателей к исходным, доопытным, данным. Таким образом, изменения гемопоэза и морфологического состава периферической крови в опытах с угашением находят свое объяснение в изменении функционального состояния высших отделов ц. н. с. в сторону относительного преобладания процесса торможения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В первой части работы мы убедились, что двигательная защитно-оборонительная реакция (при электрокожном раздражении) у собак сопровождается изменениями со стороны лейкоцитарного и эритроцитарного состава периферической крови. Эти наблюдения совпадают с данными других авторов (Андриасян, 1945; Эльгорт, 1952; Джавадян, 1955).

Быстрота развития указанных сдвигов (минуты), их кратковременность и другие особенности свидетельствуют о преимущественно перераспределительном их механизме. Мы убедились далее, что при соответствующих условиях опыта указанная лейко-эритроцитарная реакция может быть воспроизведена условнорефлекторно. Это значит, что кора больших полушарий имеет прямое отношение к регуляции морфологического состава периферической крови.

Дальнейшие наблюдения показали, что изменение функционального состояния высших отделов ц. н. с. в процессе выработки условных рефлексов (положительных и тормозных) отражается на морфологическом составе периферической крови. Изучение пунктатов костного мозга обнаружило, что гематологические сдвиги в этом случае обусловлены не только или, вернее, не столько механизмами перераспределения, сколько изменением состояния гемопоэза. При этом наблюдались реактивные изменения со стороны эритро- и нейтропоэза, а также ретикуло-эндотелиальной системы костного мозга.

Приведенные экспериментальные данные, а также результаты наших прежних исследований (Ульянов, 1952, 1953, 1955; Ульянов и Колупаев, 1960) свидетельствуют о том, что в сложном процессе нейро-гуморальной регуляции деятельности системы крови рефлекторным механизмам принадлежит важная роль и изменение функционального состояния высших отделов ц. н. с. неизбежно сказывается на морфологическом составе периферической крови и кроветворных органов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Андриасян Э. С. О роли селезенки в изменениях морфологического состава и свертываемости крови при кровопусканиях и болевых раздражениях. Дисс. Ереван, 1945.
- Беленький Г. С., Клини. мед., № 9, 52, 1950.
- Вогралик В. Г. Работы русских ученых по нервной регуляции системы крови. Горький, 1953.
- Гольдберг Д. И. Очерки гематологии (кроветворение и нервная система). Томск, 1952.
- Джавадян Н. С., Бюлл. экспер. биолог. и мед., № 5, 20, 1955.
- Иванян А. К., Патолог. физиолог. и экспер. терапия, № 1, 32, 1961.

- Ильин И. И. Материалы к изучению рефлексного механизма лейкоцитоза. Дисс. Л., 1951.
- Козловская И. Б. К вопросу о влиянии высших отделов центральной нервной системы на морфологический состав крови у животных. Дисс. М., 1954.
- Ряжкин Г. А., Бюлл. exper. биол. и мед., № 5, 15, 1956.
- Ульянов М. И., Клини. мед., № 10, 28, 1952; № 9, 52, 1953; Тр. III Всесоюз. конфер. врачей-лаборантов, 251, М., 1955.
- Ульянов М. И., Г. П. Колупаев, Бюлл. exper. биол. и мед., № 5, 51, 1960.
- Эльгорт П. А., Тр. Астраханск. мед. инст., 10, 43, 1952.

Поступило 30 V 1961

---

ON NERVOUS CONTROL OVER THE BLOOD

By *M. I. Ulianov*

From the Institute of Psychiatry, USSR Acad. Med. Sci., Moscow

---



О МЕХАНИЗМЕ ЗАПАДЕНИЯ ПЛЕТИЗМОГРАММЫ КОНЕЧНОСТИ  
ПРИ ЗАЖАТИИ АРТЕРИИ НА ФОНЕ БЛОКАДЫ  
ВЕНОЗНОГО ОТТОКА

Ю. Т. Софронов

Кафедра нормальной физиологии Медицинского института, Гродно

Как известно, комплексное применение плетизмографа и манжетки, впервые осуществленное М. В. Яновским и А. И. Игнатовским (1907) для определения объемной скорости кровотока, было использовано в дальнейшем для измерения венозного и артериального давления (Лейтман, 1930), тонуса венозных сосудов (Capps, 1936; Вотчал, 1941), а также для регистрации упомянутых показателей кровообращения у человека способом ангиотензиотонографии (Аринчин, 1952, 1954). Однако при оценке данных ангиотензиотонографии встретились затруднения, так как динамика изменений плетизмограммы при пережатии всех сосудов манжеткой была различной: в одних исследованиях объем конечности при этом оставался без изменений (Аринчин, 1952), в других наблюдалось уменьшение объема конечности, что придавало плетизмограмме вид буквы М (Аринчин, Карманова, 1953). Можно было полагать, что эти изменения объема конечности зависят от внутрикостного оттока крови под манжеткой в сосуды большого круга кровообращения, а не от тонуса сосудов.

Вопрос об оттоке крови по костным венам обсуждался в литературе неоднократно. Так, А. Н. Маневский (1912) и Бир (Bier, 1914) на основании обнаруженной ими разности падения венозного давления при открытой и закрытой кости пришли к выводу, что часть крови может оттекать по венам кости. К. О. Калнберз (1957), обсуждая вопрос о венозном оттоке через костномозговые сосуды после сжатия конечности манжеткой и анализируя собственные данные, приходит к заключению, что такой отток возможен.

Учитывая, что объемные изменения конечности могут зависеть не только от изменения давления в компрессионной манжетке, но и от интенсивности внутрикостного венозного оттока, мы и провели данную работу.

## МЕТОДИКА

В основу методики исследования был положен принцип бескровной ангиотензиотонографической регистрации кровяного давления и тонуса сосудов по Н. И. Аринчину (1954). Работа выполнена на 25 собаках в условиях острого опыта под морфинно-эфирно-хлороформным наркозом на частично изолированной задней конечности собаки. Изолирование конечности производилось следующим образом. Выделялись седалищный и бедренный нервы (рис. 1, 9), а также бедренные вена и артерия (рис. 1, 8), боковые ветви которых перевязывались, и срединная часть диафиза бедренной кости (рис. 1, 10). На остальные ткани бедра накладывались попарно жгуты (рис. 1, 6), между которыми производилось полное пересечение этих тканей до кости. Таким образом, кровь могла притекать в дистальную часть конечности или оттекать из нее только по сосудам, оставленным вне кости или находящимся внутри нее. В конце опытов наличие оттока крови по внутрикостным сосудам выяснялось также по сопоставлению с данными, полученными после полного выделения проксимального конца бедренной кости из прилежащих тканей и сустава, а также после сечения диафиза и закрытия костномозгового канала.

Дистальная часть задней конечности собаки помещалась в плетизмограф (рис. 1, 1) и закреплялась в нем диафрагмой (рис. 1, 5) и свободными концами жгутов (рис. 1, 6). Плетизмограф заполнялся водой, нагретой до 37°, после чего на его

край натягивалась кожа бедра, сосуды которой пережимались. Постоянство температуры в плетизмографе поддерживалось наружным обогревом его через змеевик (рис. 1, 2), соединенный с ультротермостатом Е-149.

Для получения объемных изменений конечности на бедренную вену и артерию (рис. 1, 8) накладывались клеммы. Регистрация объемных изменений конечности производилась способом прямой плетизмографии (Аринчин, 1954, 1957) с помощью поплавка, помещенного в градуированную бюретку, и пишущего пера (рис. 1, 4).

В некоторых опытах одновременно с регистрацией объемных изменений конечности велась запись изменений венозного застойного давления. Продолжительность цикла измерения в наших опытах равнялась 3—7 мин.

В части опытов наличие внутрикостного оттока определялось с помощью изотопного метода. В этих опытах изолирование конечности производилось по описанной выше методике, сосуды и нервы перерезались, а дистальная часть конечности оставалась соединенной с организмом только

бедренной костью. Периферический конец бедренной вены перевязывался, а через артерию в конечность нагнетался (при давлении 110 мм рт. ст.) раствор Рингер—Локка, содержащий меченую серу  $S^{35}$ . Удельная активность перфузата равнялась  $4.6 \cdot 10^4$  имп. мин. в 1 мл, что соответствует 0.021 мкюри/мл. Из яремной вены перед перфузией и после начала перфузии, через 3 и 10 мин., брались пробы крови. Подсчет активности производился на установке Б-2 торцовым счетчиком МСТ-17 в свинцовом домике. Фоновая активность равнялась 14—15 имп./мин. На алюминиевую мишень диаметром 17 мм наносились пробы крови, и велся подсчет в тонком слое (0.01 мл крови растворялась в 0.5 мл физиологического раствора, переносилась на мишень и высушивалась). Исходная удельная активность перфузата определялась по этой же методике.

В части опытов производилась прижизненная инъекция китайской туши в сосуды проксимального конца бедренной кости. Применялась методика изолирования конечности, принятая в наших опытах. Тушь в количестве 30—50 мл вводилась в бедренную артерию, дистальнее наложенного зажима, порциями по 1—2 мл и проталкивалась артериальным давлением крови в течение 20—30 мин.; при этом вена оставалась пережатой до вычленения проксимального конца бедренной кости, а затем быстро вычленялся и дистальный ее конец. Бедренная кость фиксировалась в 10%-м растворе формалина в течение 1—2 дней. После этого производились продольные срезы проксимального конца бедренной кости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Прежде всего было выяснено полное совпадение динамики плетизмографической кривой, получаемой в наших опытах, с динамикой плетизмограммы, регистрируемой способом ангиотензиотонографии.

Типичная кривая, получаемая в наших опытах, изображена на рис. 2, на котором видно двукратное увеличение и уменьшение объема конечности, что придает плетизмограмме вид буквы М. Приводим данные по этой кривой. После пережатия вены в точке А наступило первое увеличение объема конечности (рис. 2, А, Б) на 9.4 мл. Артерия была пережата в тот период (рис. 2, Б), когда увеличение объема конечности стало медленным. После закрытия артерии (рис. 2, Б) возникло первое уменьшение объема конечности (рис. 2, Б, В) на 1.9 мл. Открытие артерии (рис. 2, В) на фоне закрытой вены вызвало второе увеличение объема конечности (рис. 2, В, Г) на 2.5 мл. После открытия вены (рис. 2, Г) наступило второе уменьшение объема на 9.2 мл в течение 1 мин. (рис. 2, Д).

Кривые подобного вида получены нами в 20 опытах. Основное внимание обращалось на изучение причин первого уменьшения объема конеч-

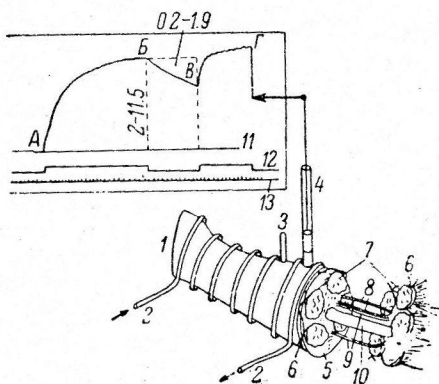


Рис. 1. Схема определения изменений объема конечности по принципу бескровного метода в остром опыте с применением прямой плетизмографии.

1 — плетизмограф; 2 — трубки от змеевика к ультротермостату; 3 — термометр; 4 — цилиндр с поплавком и чернилопишущим пером; 5 — диафрагма; 6 — жгуты; 7 — мышцы; 8 — бедренная вена и артерия; 9 — бедренный и седалищный нервы; 10 — середина диафиза; на записи: 11 — нулевая линия, 12 — отметка наложения и снятия клемм, 13 — отметка времени (5 сек.). А, Б, В, Г — точки наложения и снятия клемм. Цифры — понятие (А—Б) и спуск (Б—В) плетизмограммы (в мл).

симального конца бедренной кости, а затем быстро вычленялся и дистальный ее конец. Бедренная кость фиксировалась в 10%-м растворе формалина в течение 1—2 дней. После этого производились продольные срезы проксимального конца бедренной кости.

ности в интервале  $B-B$ . Приводим данные по этим опытам. Увеличение объема конечности в интервале  $A-B$  у разных собак составляло 2—11.5 мл, или 1.2—2.3 мл на 100 см<sup>3</sup> ткани конечности. Уменьшение объема конечности в интервале  $B-B$  через 1 мин. после закрытия артерии составляло 0.2—1.9 мл, или 0.03—0.3 мл на 100 см<sup>3</sup>.

При одновременном пережатии вены и артерии на нулевом уровне плетизмограммы уменьшения объема конечности не наблюдалось, а увеличение ее объема в этих условиях имело место только в одном случае и составляло 0.4 мл, или 0.06 мл на 100 см<sup>3</sup> ткани конечности. Из этих опытов следует, что уменьшение объема конечности происходит только после некоторого предварительного увеличения ее объема.

Изучение зависимости уменьшения объема конечности в интервале  $B-B$  от степени увеличения ее объема в интервале  $A-B$  показало (рис. 3), что уменьшение объема конечности в интервале  $B-B$  тем меньше, чем меньше предварительное увеличение ее объема в интервале  $A-B$ .

Для выяснения причин уменьшения объема конечностей на фоне пережатых венозных и артериальных сосудов в интервале  $B-B$  выделялся проксимальный конец бедренной кости, после чего было обнаружено, что из кости оттекало в пробирку количество крови, соответствующее одновременно регистрируемому на плетизмограмме уменьшению объема конечности в интервале кривой  $B-B$ . Количество крови, собранной в пробирку за 1-ю мин., составляло 0.2—2.0 мл. После пересечения диафиза и закрытия костномозгового канала пробкой уменьшения объема конечности в интервале  $B-B$  не происходило или оно было 0.2 мл/мин.

Эти данные подтверждают наличие внутрикостного венозного оттока из дистальной части конечности в вены большого круга кровообращения

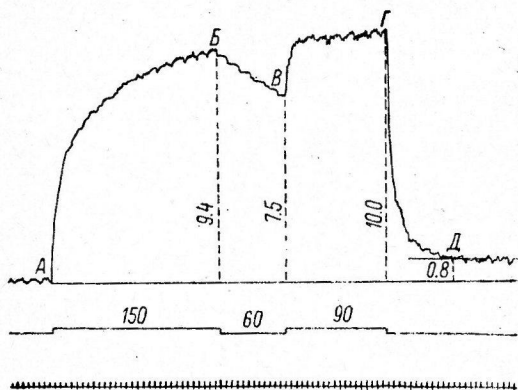


Рис. 2. Типичная плетизмограмма дистальной части задней конечности собаки при наличии внутрикостного венозного оттока.

Сверху вниз: плетизмограмма; нулевая линия; отметка моментов наложения и снятия клемм; отметка времени (5 сек.).

Остальные объяснения в тексте.

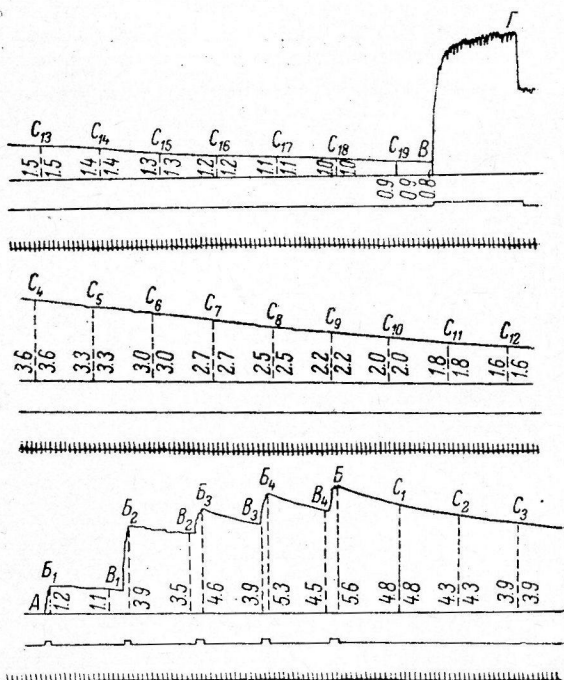


Рис. 3. Плетизмограмма, характеризующая зависимость скорости внутрикостного венозного оттока крови из дистальной части конечности от степени увеличения объема конечности.

$B_1-B_4$  — зажатие на несколько секунд и  $B_1-B_4$  — снятие через 60—70 сек. артериальных клемм.  $C_1-C_{19}$  — уменьшение объема конечности с 1-й по 19-ю мин. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

весьма незначительным — не превышало

и показывают соответствие уменьшения объема конечности, регистрируемого графически в интервале  $B-B$ , количеству оттекающей крови. Кроме того они показывают, что отток совершается по костномозговым сосудам.

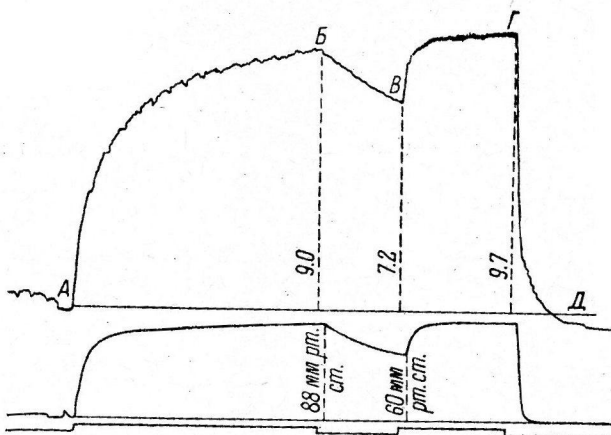


Рис. 4. Изменения плетизмограммы и высоты застойного венозного давления при наличии оттока крови через внутрикостные сосуды.

Сверху вниз: плетизмограмма; нулевая линия; кривая застойного венозного давления; отметка наложения и снятия клемм; отметка времени (5 сек.).

Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

Прижизненная инъекция сосудов проксимального конца бедренной кости китайской тушью по принятой нами методике также подтверждает сделанный выше вывод (рис. 6).

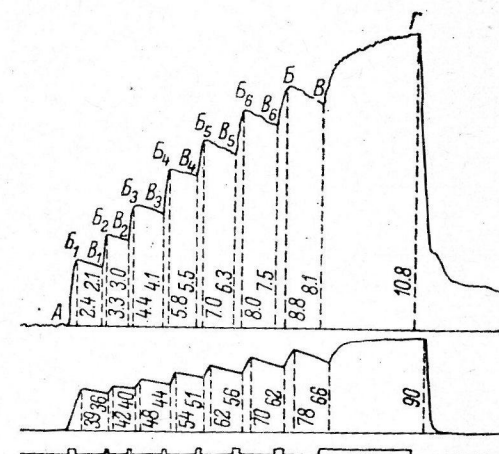


Рис. 5. Графическая регистрация внутрикостного венозного оттока из дистальной части конечности, объема конечности и застойного венозного давления.

Обозначения те же, что и на рис. 3, 4.

и т. д. уменьшение объема конечности объясняется уменьшением венозного давления крови за счет внутрикостного оттока крови. Данные этих опытов показали, что количество крови, оттекающей через костномозговые со-

При сопоставлении изменений объема конечности, обусловленных оттоком крови по венам кости (кость интактна), с одновременно происходящими изменениями застойного венозного давления, измеряемого ртутным манометром, соединенным через тройник с бедренной веной дистальнее клеммы, было обнаружено (рис. 4), что динамика кривой застойного венозного давления соответствует динамике плетизмограммы. С увеличением застойного венозного давления объем конечности возрастал, а с уменьшением — падал. На рис. 5 показано, что ступенчатое повышение застойного венозного давления крови, получаемое тем же способом, что и на рис. 3, также приводило к увеличению объема конечности за счет растяжения сосудов, а возникающее в интервалах  $B_1-B_1$ ,  $B_2-B_2$



суды, зависит от величины застойного венозного давления. После введения меченой серы  $S^{35}$  в сосуды конечности, изолированной по описанной выше методике, в крови наблюдался прирост радиоактивности в среднем на 2 имп./мин. (точность счета 6%). Эти опыты подтверждают вывод о наличии внутрикостного венозного оттока крови при наличии застойного венозного давления.

В 5 опытах из 25 уменьшения объема конечности в интервале  $B-B$ , оттока крови через выделенный проксимальный конец бедренной кости или сечение диафиза не наблюдалось.

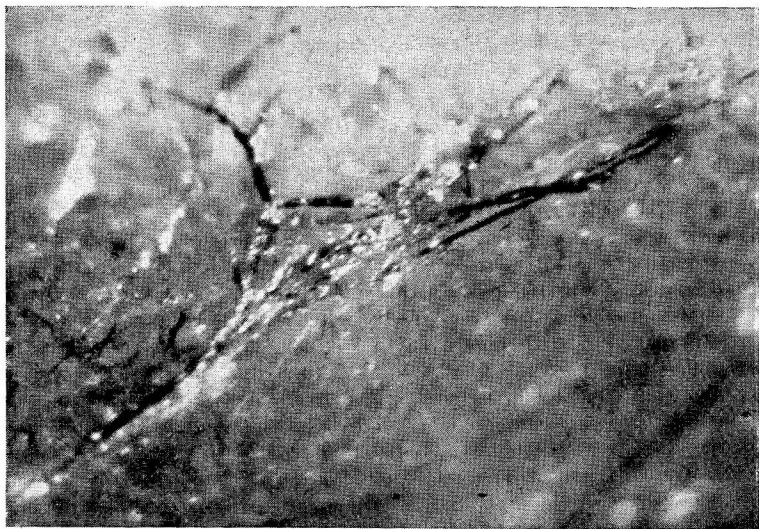


Рис. 6. Микрофотография. Продольный срез проксимального конца бедренной кости. В губчатом веществе проходят иницированные тушью сосуды. Ок. 12.5, об. 1.0.

### ВЫВОДЫ

1. Динамика плетизмографической кривой, получаемая в остром опыте по принципу сочетания сфигмоманометрии с плетизмографией, соответствует динамике плетизмограммы бескровного способа определения тонуса сосудов, венозного и артериального давлений.

2. Из дистальной части задней конечности собаки в определенных условиях (пережатие венозных, а затем и артериальных сосудов) совершается отток крови через внутрикостные сосуды в вены большого круга кровообращения.

3. Внутрикостный венозный отток возникает после достаточного увеличения объема дистальной части конечности и последующего пережатия всех сосудов середины бедра, исключая внутрикостные.

4. Количество крови, оттекающей через внутрикостные сосуды, соответствует уменьшению объема конечности, регистрируемому способом прямой плетизмографии в интервале кривой  $B-B$ .

5. Скорость внутрикостного венозного оттока из дистальной части задней конечности собаки находится в прямой зависимости от степени увеличения объема конечности и застойного венозного давления по отношению к исходному.

6. Внутрикостный отток происходит через костномозговые сосуды эпифизов и диафиза бедренной кости.

7. Способ прямой плетизмографии может быть использован в количественных исследованиях внутрикостного кровотока.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аринчин Н. И., Физиолог. журн. СССР, 38, № 6, 748, 1952; 40, № 4, 480, 1954; Ежегодник ИЭМ АМН СССР, Л., 1957.
- Аринчин Н. И., И. Г. Карманова, Физиолог. журн. СССР, 39, № 5, 594, 1953.
- Вотчал Б. Е. Периферическое кровообращение, его изменения при некоторых патологических состояниях, под влиянием терапевтических агентов, а также новые пути его изучения. Дисс. М., 1941.
- Калнберз К. О. Клинико-физиологический анализ компрессионного метода измерения кровяного давления. Дисс. Рига, 1957.
- Лейтман Я. С., Терапевт. арх., 8, № 2, 165, 1930.
- Маневский А. Н. К вопросу об изменении кровяного давления в крупных венах при перевязке соответствующих артерий. Дисс. СПб., 1912.
- Bier (1911). Цит. по: К. О. Калнберз, 1957.
- Capps R. B., Journ. clin. Invest., 15, 229, 1936.

Поступило 8 VII 1961

---

MECHANISM OF DROPPING OUT DEPRESSION OCCURING IN THE LIMB  
PLETHYSMOGRAM ON ARTERIAL COMPRESSION AGAINST A BACKGROUND  
OF BLOCKED VENOUS RETURN

By Y. T. Sofronov

From the Department of Physiology, Medical Institute, Grodno

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ В СЛЮНЕ  
ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ  
ЧЕЛОВЕКА

Р. П. Подорожная

Украинский научно-исследовательский институт стоматологии, Одесса

Изучение состава слюны в онтогенезе может представлять интерес для эволюционной физиологии и биохимии, а также для геронтологии. Помимо того, подобные исследования могут пролить свет на развитие известных видов оральной патологии в определенных возрастных группах. Учитывая сказанное, мы определяли некоторые биохимические показатели, а также скорость секреций околоушной слюнной железы у лиц разного возраста.

В литературе мы не нашли систематических исследований состава слюны человека на протяжении всей жизни, начиная с первых лет. Цитированные ниже работы касаются исследования главным образом ферментов, минеральных элементов, а также некоторых других показателей слюны детей (Бирюков, 1929; Махтингер-Бихдрикер, 1953; Niedermeier, 1953; Grad, 1954; Pelligrini, 1957; Dancis, Grobow, Boyer, 1957; Hungerland, Quenzlein, Weber, 1957). Кроме того в ряде работ описывается слюноотделение и реактивность слюнных желез животного в зависимости от развития их иннервации или ее нарушения в разных возрастных группах (Бирюков, Уколова, 1929; Аршавский, Крючкова, 1938; Аршавский, 1940).

## МЕТОДИКА

Слюну околоушной железы получали в течение 5 мин. утром до еды с помощью капсулы Лешли—Ющенко. Раздражитель — 30 мл 0.5%-го раствора лимонной кислоты. Всего под наблюдением было 566 человек разного возраста, начиная от первых лет жизни и кончая 78 годами; из них 388 лиц женского пола и 178 — мужского. В каждой возрастной группе было в 2—3 раза больше женщин, нежели мужчин. Среди них курящих всего 18 человек, по несколько лиц в старших возрастных группах. Все испытуемые были практически здоровыми. Зубы и полость рта у них не имели ярких патологических проявлений, не было обильного отложения зубного камня. Только в последних двух возрастных группах были лица с протезами (пластмассовыми и металлическими), ввиду отсутствия значительного количества зубов.

У всех испытуемых определяли скорость секреции слюны (в мл/мин.). У 184 человек исследовали плотный остаток, содержание органических и минеральных веществ методом высушивания и прокаливания. У 177 лиц по способу Рушняка анализировали хлор и по методу де Ваарда — кальций. У 122 обследуемых устанавливали количество неорганического фосфора, как описано в руководстве С. Д. Балаховского и И. С. Балаховского (1953). pH слюны у 164 человек определяли электрометрически с применением хингидронного электрода.

Полученные материалы подвергли вариационно-статистическому анализу. На сводных таблицах представлены:  $n$  — количество обследованных лиц,  $M$  — среднее арифметическое,  $\pm m$  — средняя ошибка.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание плотных веществ в слюне околоушной железы падает к 21—40 годам, затем снова повышается (табл. 1, рис. 1). Отличие между группой 21—40 лет и всеми остальными возрастными контингентами было существенным ( $t$  колеблется от 2.0 до 4.7).

В первых трех возрастных группах количество органических веществ колеблется примерно на одном уровне. Самое низкое их количество у лиц 21—40 лет. Показатель этой группы статистически достоверно отличается почти от всех других возрастных групп.

Коэффициент *t* колеблется от 2.6 до 3.3. Несущественным оказалось только отличие между лицами в 21—40 лет и 41—60 лет.

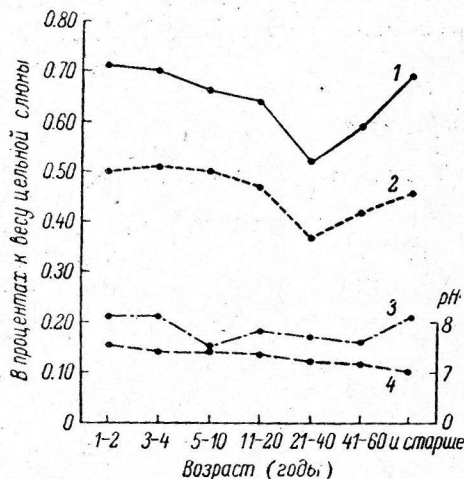
Содержание минеральных веществ (табл. 1, рис. 1) у лиц возраста 5—10 лет падает по сравнению с первыми двумя возрастными группами.

Коэффициент достоверности отличий средних арифметических этих групп равен 4.7. С 11—20 до 41—60 лет суммарное содержание минеральных веществ в слюне почти не изменяется. Повышение наблюдается после 61 года, приближаясь к уровню первых двух возрастных групп.

Максимальный уровень хлора в слюне наблюдается у детей в первые годы жизни. В 5—10 лет он резко падает. В последующих возрастных группах отмечаются небольшие колебания с тенденцией к небольшому снижению. Концентрация хлора в 1—2 года жизни существенно превышает этот показатель других возрастных групп (за исключением 3—4 лет). Во всех случаях *t* колеблется от 5.3 до 7.3. Аналогичная картина отмечается и при сопоставлении показателя группы лиц в возрасте 3—4 лет с другими возрастными группами (*t* колеблется от 5 до 6.5).

Рис. 1. Среднее содержание плотного остатка, органических и минеральных веществ (в %), а также рН паротидной слюны у лиц разного возраста.

1 — плотный остаток; 2 — органические, 3 — минеральные вещества; 4 — рН.



Совершенно другая картина характеризует содержание кальция в слюне (табл. 2, рис. 2). Отчетливо видно, что наиболее низкий уровень его отме-

Таблица 1

Плотный остаток, органические и минеральные вещества (в %) в слюне околоушной железы у лиц разного возраста

| Возраст<br>(в годах) | Плотный остаток |                     | Органические вещества |                     | Минеральные вещества |                     |
|----------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                      | <i>n</i>        | <i>M</i> ± <i>m</i> | <i>n</i>              | <i>M</i> ± <i>m</i> | <i>n</i>             | <i>M</i> ± <i>m</i> |
| 1— 2                 | 15              | 0.71 ± 0.031        | 15                    | 0.50 ± 0.027        | 15                   | 0.21 ± 0.009        |
| 3— 4                 | 31              | 0.70 ± 0.031        | 19                    | 0.51 ± 0.034        | 19                   | 0.21 ± 0.009        |
| 5—10                 | 33              | 0.66 ± 0.029        | 26                    | 0.50 ± 0.030        | 26                   | 0.15 ± 0.009        |
| 11—20                | 25              | 0.64 ± 0.030        | 24                    | 0.47 ± 0.023        | 24                   | 0.18 ± 0.010        |
| 21—40                | 26              | 0.52 ± 0.026        | 22                    | 0.37 ± 0.026        | 22                   | 0.17 ± 0.008        |
| 41—60                | 29              | 0.59 ± 0.024        | 23                    | 0.42 ± 0.024        | 23                   | 0.16 ± 0.007        |
| 51—78                | 25              | 0.69 ± 0.031        | 18                    | 0.46 ± 0.023        | 18                   | 0.21 ± 0.019        |

чается у детей 1—2 лет. Затем в 3—4 года концентрация несколько повышается. Еще более возрастает этот показатель в 5—10 лет. С 11 до 40 лет этот показатель колеблется в пределах границ предыдущих двух групп. Наконец, особенно высоких величин он достигает у лиц в возрасте 41—60 лет и старше. Возраст от 41 до 60 лет существенно отличается по содержанию кальция от более молодых, причем отличие здесь намного превосходит величины, необходимые для установления достоверности (*t* — 4.3—8.3). То же отмечается для лиц старше 60 лет. Уровень кальция в этой



группе вполне достоверно превышает этот показатель во всех более молодых группах (за исключением группы в возрасте 41—60 лет);  $t = 5.1—7.6$ . Подтверждена достоверность того, что содержание кальция в слюне детей 1—2 лет ниже, чем у более взрослых испытуемых, начиная с 5—10 лет и выше ( $t = 2.6—8.3$ ).

Количество неорганического фосфора в слюне околоушной железы у лиц разного возраста колеблется незначительно с тенденцией к неболь-

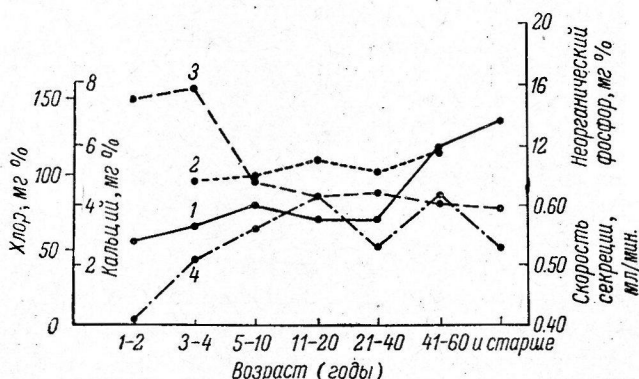


Рис. 2. Среднее содержание хлора, кальция, фосфора (в мг%) и скорость секретиции (в мл/мин.) паротидной слюны у лиц разного возраста.

1 — кальций; 2 — фосфор; 3 — хлор; 4 — скорость секретиции.

шому подъему с возрастом (табл. 2, рис. 2). Статистически достоверное повышение наблюдается у лиц в возрасте 11—20 лет по сравнению с группой в возрасте 3—4 лет, а также в 41—60 лет по сравнению с другими возрастными группами (за исключением группы в 11—20 лет). Колебание коэффициента достоверности  $t$  от 2.3 до 3.3.

Таблица 2

Содержание хлора, кальция и неорганического фосфора (в мг%) в слюне околоушной железы у лиц разного возраста

| Возраст<br>(в годах) | Хлор     |                | Кальций  |                | Неорганический фосфор |                 |
|----------------------|----------|----------------|----------|----------------|-----------------------|-----------------|
|                      | <i>n</i> | $M \pm m$      | <i>n</i> | $M \pm m$      | <i>n</i>              | $M \pm m$       |
| 1—2                  | 24       | $150 \pm 8.0$  | 24       | $2.8 \pm 0.10$ | —                     | —               |
| 3—4                  | 24       | $157 \pm 10.7$ | 24       | $3.3 \pm 0.19$ | 24                    | $9.6 \pm 0.46$  |
| 5—10                 | 33       | $96 \pm 5.4$   | 33       | $4.0 \pm 0.15$ | 25                    | $9.9 \pm 0.40$  |
| 11—20                | 30       | $86 \pm 6.4$   | 30       | $3.5 \pm 0.20$ | 24                    | $10.9 \pm 0.34$ |
| 21—40                | 24       | $88 \pm 8.5$   | 24       | $3.5 \pm 0.24$ | 25                    | $10.2 \pm 0.37$ |
| 41—60                | 26       | $81 \pm 5.4$   | 26       | $5.9 \pm 0.36$ | 24                    | $11.6 \pm 0.38$ |
| 61—77                | 16       | $78 \pm 5.7$   | 16       | $6.8 \pm 0.51$ | —                     | —               |

С возрастом постепенно, но не резко снижается pH (табл. 3, рис. 1). Существенное отличие констатируется при сопоставлении pH всех молодых групп, от 1—2 лет до 11—20 лет, со всеми старшими возрастными группами, начиная от 21 года;  $t$  при этом колеблется от 2.2 до 6.8.

Скорость секретиции слюны, начиная с 1—2-го года жизни до 11—20 лет, систематически возрастает. Затем к 21—40 годам она снижается, к 41—60 годам снова повышается и после 61 года снова снижается. Повышение скорости секретиции слюны у людей старше 1—2 лет (до 11—20 лет) достоверное. При сопоставлении данных разных возрастных групп  $t$  колеблется от 2.8 до 16.9. Статистически подтверждается существенность снижения в 21—40 лет ( $t = 3.6$ ), вторичного повышения в 41—60 лет ( $t = 4.2$ ) и нового снижения после 60 лет ( $t = 3.7$ ).

Таблица 3

pH и скорость секреции (в мл/мин.) слюны околоушной железы у лиц разного возраста

| Возраст (годы) | pH |                 | Скорость секреции |                  |
|----------------|----|-----------------|-------------------|------------------|
|                | n  | $M \pm m$       | n                 | $M \pm m$        |
| 1—2            | 15 | $7.53 \pm 0.06$ | 39                | $0.41 \pm 0.013$ |
| 3—4            | 24 | $7.40 \pm 0.05$ | 124               | $0.51 \pm 0.009$ |
| 5—10           | 27 | $7.40 \pm 0.03$ | 121               | $0.56 \pm 0.011$ |
| 11—20          | 24 | $7.36 \pm 0.05$ | 77                | $0.62 \pm 0.018$ |
| 21—40          | 26 | $7.24 \pm 0.02$ | 79                | $0.53 \pm 0.017$ |
| 41—60          | 24 | $7.17 \pm 0.05$ | 66                | $0.62 \pm 0.014$ |
| 61—78          | 24 | $7.06 \pm 0.04$ | 60                | $0.53 \pm 0.019$ |

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные данные подтверждают наличие определенных возрастных сдвигов содержания ряда ингредиентов секрета слюнных желез.

Снижение сухого остатка в возрасте 21—40 лет с последующим повышением к 41—60 годам связано, в основном, с аналогичным изменением концентрации органических веществ. Из органических веществ наибольшее значение для снижения их уровня в этом возрасте имеют белки, концентрация которых тоже падает в 21—40 лет, а затем в более пожилом возрасте снова увеличивается (Подорожная, Сапоговская, 1959).

Снижение суммарного количества минеральных веществ в возрасте 5—10 лет вызвано, по-видимому, уменьшением количества хлора в слюне в этом возрасте. Повышение общего количества неорганических веществ у пожилых людей до некоторой степени, очевидно, вызвано увеличением концентрации кальция.

Противоположное направление изменений уровней хлора и кальция в слюне говорит об увеличении с возрастом потенциальной возможности образования осадка в слюне (слюнного или зубного камня). Соли соляной кислоты, представленные в слюне главным образом  $\text{NaCl}$ , хорошо растворимы и не выпадают в осадок. Среди минеральных ингредиентов слюны, обладающих потенциальной способностью к осаждению, соединения кальция несомненно занимают важнейшее место. В этой связи также заслуживает внимания постепенное возрастное снижение pH от слабо щелочного до нейтрального, так как соли кальция в нейтральной слюне легче выпадают в осадок, а в щелочной слюне они находятся в виде коллоидной взвеси (Геккер, 1937).

То обстоятельство, что, за исключением уровня неорганического фосфата, ни один из исследованных ингредиентов не отражает изменения скорости секреции, говорит в пользу того, что возрастные сдвиги концентрации этих веществ не находятся, как требует закон Гейденгайна (Heidenhain, 1878), в прямой зависимости от возрастных изменений скорости секреции.

### ВЫВОДЫ

1. Содержание плотного остатка в слюне околоушной железы человека падает к 21—40 годам и повышается после 40 лет. Это снижение и последующее увеличение связаны, в значительной мере, с изменением количества органических веществ.

2. В общем содержании минеральных веществ в слюне околоушной железы также были отмечены возрастные колебания: снижение в возрасте 5—10 лет и повышение после 60 лет. С возрастом снижается уровень хлора в слюне. Наиболее высокая концентрация этого ингредиента отме-

чена у детей первых лет жизни. К 5—10 годам она резко падает. Наиболее низок уровень кальция у детей 1—2 лет. Затем он возрастает в 5—10 лет и резко повышается на 5-м, 6-м и последующих десятках лет жизни. Имеется тенденция к возрастному повышению уровня неорганического фосфора в слюне.

3. рН слюны с возрастом постепенно снижается.

4. Обнаружены изменения скорости секреции слюны: повышение с первых лет жизни до 11—20 лет, снижение в 21—40 лет, вторичное повышение в 41—60 лет и повторное снижение после 60 лет.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Аршавский И. А., Физиолог. журн. СССР, 27, № 1, 2, 35, 1940.  
 Аршавский И. А., А. П. Крючкова, Физиолог. журн. СССР, 25, № 3, 208, 1938.  
 Балаховский С. Д., И. С. Балаховский. Методы химического анализа крови. М., 1953.  
 Бирюков Д. А., Русск. физиолог. журн., 12, 365, 1929.  
 Бирюков Д. А., М. Уколова, Русск. физиолог. журн., 12, 119, 1929.  
 Геккер И. В., Стоматология, № 3, 68, 1937.  
 Махтингер-Бихдрикер А. И. Безусловная секреция слюнных желез у детей. Дисс. Л., 1953.  
 Подорожная Р. П., Т. И. Сапоговская, Тез. докл. на Научн. сесс. Украинск. инст. стоматолог., 28, Одесса, 1959.  
 Dancis J., E. Grobow, A. Boyer, Journ. pediatr., 50, 459, 1957.  
 Grad B., Journ. gerontol., 9, 276, 1954.  
 Heidenhain R., Pflug. Arch. ges. Physiol., № 17, 1, 1878.  
 Hungerland H., J. Quenzlein, H. Weber, Zs. Kinderheilkunde, 80, 178, 1957.  
 Niedermeier W., Fed. Proc., 12, 251, 1953.  
 Pelligrini R., Boll. Soc. ital. biol. sper., 33, 70, 1957.

Поступило 10 IV 1961

#### VARIATION IN THE CONTENT OF CERTAIN SUBSTANCES IN SALIVA FROM THE HUMAM PAROTID GLAND DURING POSTNATAL ONTOGENESIS

By R. P. Podorozhnaia

From the Ukrainian Research Institute of Stomatology, Odessa

СУТОЧНЫЙ РИТМ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ  
В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Е. В. Сабадаш и В. Р. Сорока

Кафедра биохимии Медицинского института, Донецк

Многочисленные исследования, проведенные на животных и людях, показывают, что явления суточной периодики, находя свое яркое выражение в сменах сна и бодрствования, проявляются в суточных изменениях условнорефлекторной деятельности (Ширкова, 1949), температуры тела, кровяного давления, частоты пульса, газообмена (Völker, 1926), содержания в крови сахара (Ковальский, Плетенева, 1947; Батрак, Фрейдлина, 1954), билирубина (Balzer, 1953), глютамина (Веселкина, Ильин, 1935), хлора (Дзиковский, 1937; Sthol, 1954), калия, кальция, магния (Литовченко, 1937; Ковальский, 1947), железа (Попова, 1954; Rechenberger, Nevelke, 1955), меди (Vielsen, 1944; Greif, 1956; Сабадаш, 1957), марганца, кремния, алюминия, титана (Сабадаш, 1957). Таким образом, суточная периодика различных функций и содержания многих компонентов крови изучена сравнительно подробно. Однако в отношении динамики содержания органических и неорганических компонентов в спинномозговой жидкости в течение суток литературные сведения немногочисленны. Так, по данным Добреева и Сапрынова (1932), на протяжении суток происходят физиологические колебания в составе сахара, хлора и форменных элементов ликвора. Авторы установили утреннее повышение сахара в ликворе, достигающее своего максимума между 5 и 8 часами утра, и снижение, начинающееся с 8 часов утра и являющееся наиболее выраженным около 2 часов дня. В противоположность утреннему повышению сахара содержание хлоридов в ликворе утром снижается, причем кривые содержания поваренной соли представляют точное обратное отражение кривой сахара в ликворе. Данных, посвященных изучению динамики содержания микроэлементов в ликворе на протяжении суток, в литературе мы не встретили. Настоящая работа проведена в целях выяснения этого вопроса для некоторых микроэлементов (марганца, кремния, алюминия, титана и меди).

## МЕТОДИКА

Опыты проведены на 23 собаках. Спинномозговую жидкость извлекали субокципитальной пункцией 4 раза в сутки: в 9, 15, 21 и 3 часа. Полученные пробы озольались в платиновых чашках в муфельной печи при температуре 400°. Количественное определение содержания марганца, кремния, алюминия, титана и меди в золах испытуемых проб проводили методом спектрохимического анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты опытов изображены, на рисунке в виде суточных кривых.

На рисунке видно, что величина зольного остатка и содержание изучаемых микроэлементов в ликворе у собак ритмически изменяются в течение суток. Максимальная величина зольного остатка и наиболее высокое содержание марганца, кремния, алюминия, титана и меди отмечается в спинномозговой жидкости в 9 часов утра. С 9 до 15 часов содержание изучаемых микроэлементов и количество зольного остатка постепенно



снижается, а к 21 часу достигает наиболее низкой величины. К 3 часам содержание микроэлементов повышается и достигает максимума к 9 часам. Необходимо, однако, отметить, что у 5 подопытных животных мы наблюдали противоположный суточный ритм величины зольного остатка и содержания микроэлементов в спинномозговой жидкости, при котором максимальное содержание марганца, кремния, алюминия, титана и меди наблюдалось в 21—22 часа (в период наибольшей величины зольного остатка) и минимальные в 3 и 9 часов (в период наименьшей величины зольного остатка). Из этих данных следует, что кривые содержания микроэлементов в ликворе в различное время суток отражают величины зольного остатка ликвора. При этом во всех опытах интенсивность изменений содержания микроэлементов в спинномозговой жидкости в различное время суток является значительно большей (в несколько раз), чем изменения величины всего зольного остатка.

Поскольку в спинномозговую жидкость поступают из крови вещества, необходимые для питания ц. н. с., и в нее же выделяются продукты метаболизма нервных центров, можно предположить, что периодический характер изменений в содержании изучаемых микроэлементов в спинномозговой жидкости зависит от функционального состояния ц. н. с., гемато-энцефалического барьера и от динамики содержания микроэлементов в крови.

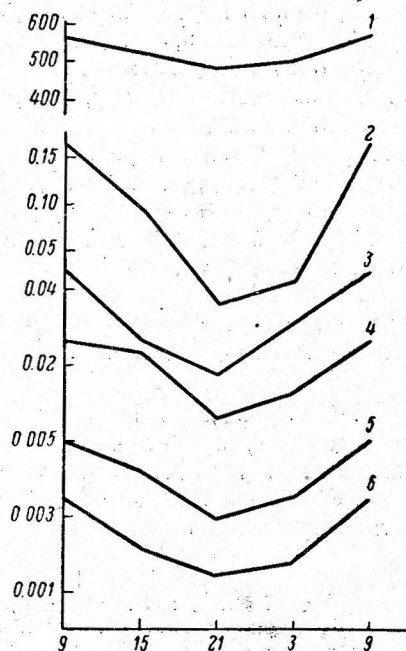
Одним из нас (Сабадаш, 1957) было установлено наличие суточного ритма в содержании исследуемых микроэлементов в крови, который характеризуется высоким содержанием микроэлементов днем (максимум в 9), когда преобладает функция симпатической нервной системы, и низким содержанием ночью (минимум в 21 час) при повышении функции парасимпатической нервной системы.

Согласно данным Л. С. Штерн (1960), периодические изменения химического состава цереброспинальной жидкости в известной степени обуславливаются периодическими изменениями функционального состояния гемато-энцефалического барьера. В связи с этим мы склонны предполагать, что суточная периодика в содержании изучаемых микроэлементов в ликворе отражает суточную динамику микроэлементов в крови, смену процессов обмена веществ и ритмическую перестройку регулирующих систем, происходящую в течение суток.

Необходимо также учитывать, что функциональное состояние вегетативной нервной системы находится под корректирующим влиянием ц. н. с.

Работами Л. С. Штерн (1960) выявлена тесная связь между составом цереброспинальной жидкости (электролиты, азотистые и неазотистые органические вещества, биологически активные вещества и т. д.) и функциональным состоянием ц. н. с.

Изучая обмен микроэлементов в мозгу в опытах с частым взятием проб притекающей и оттекающей от мозга крови, мы установили, что в нормальных условиях мозг периодически то задерживает, то выделяет микроэле-



Изменение величины зольного остатка и содержания микроэлементов в спинномозговой жидкости в различное время суток.

По оси абсцисс — время (в часах); по оси ординат — величина зольного остатка и концентрация микроэлементов (в мг на 100 мл). 1 — величина зольного остатка; 2 — кремний; 3 — алюминий; 4 — титан; 5 — медь; 6 — марганец.

менты в кровь. Такую периодическую смену задержки и выделения микроэлементов мозгом в нормальных условиях мы объясняем взаимоиндукцией процессов возбуждения и торможения в ц. н. с. При возбуждении головной мозг выделяет микроэлементы не только в оттекающую кровь, но и в спинномозговую жидкость; в состоянии торможения наблюдается уменьшение выделения микроэлементов мозгом в кровь и ликвор (Сорока, 1958).

Согласно литературным данным (Славина, 1936; Ширкова, 1949; Штерн, 1960), в нормальных условиях существует определенный суточный ритм возбудимости коры головного мозга: высокая кортикальная возбудимость и реактивность днем и низкая — ночью.

Надо полагать, что в наших опытах днем, когда у собак повышена реактивность и возбудимость ц. н. с. и имеет место усиление процессов обмена веществ в мозгу, происходит выделение микроэлементов мозгом в кровь и спинномозговую жидкость. Ночью, когда наступает уменьшение реактивности и возбудимости и преобладает ассимиляторная фаза обмена веществ, происходит уменьшение выделения микроэлементов мозгом в кровь и спинномозговую жидкость.

Противоположный суточный ритм содержания микроэлементов в ликворе, наблюдаемый нами у 5 подопытных животных, по-видимому, предположительно можно объяснить тем, что у этих животных наблюдается снижение кортикальной активности днем и преобладание парасимпатикотонической настроенности.

#### ВЫВОДЫ

1. Содержание микроэлементов (марганца, кремния, алюминия, титана и меди) в спинномозговой жидкости в течение суток закономерно изменяется: увеличивается днем и уменьшается ночью.

2. Наблюдаются типы собак, у которых содержание микроэлементов в ликворе ночью превышает дневное.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Батрак Г. Е., А. Э. Фрейдлина, Тез. докл. XVI итог. научн. конфер. Днепропетровск. мед. инст., 3, Днепропетровск, 1954.  
 Веселкина В. М., В. С. Ильин, Изв. Научн. инст. им. Лесгафта, 21, в. 3, 3, 1935.  
 Георгиева С. А., А. Ф. Гришеев, Е. С. Иваницкий - Василенко и др., VII Всесоюзн. съезд физиолог., биохим. и фармаколог., 559, М., 1947.  
 Дзиковский В. А., Тр. Туркменск. мед. инст., 1, в. 1, 135, 1937.  
 Добреев М. и Т. Сапрынов (1932). Цит. по: А. П. Фридман (1957).  
 Ковальский В. В., VII Всесоюзн. съезд физиолог., биохим., фармаколог., 5, М., 1947.  
 Ковальский В. В., И. А. Плетенева, ДАН СССР, 6, № 8, 835, 1947.  
 Литошенко Л. Н., Клин. мед., 15, № 1, 90, 1937.  
 Попова Н. Л., Тр. Душанбинск. мед. инст., 2, 55, 1954.  
 Сабадаш Е. В. Суточный ритм содержания микроэлементов в крови. Дисс. Донецк, 1957.  
 Славина Е. Е., Арх. биол. наук, 41, в. 2, 9, 1936.  
 Сорока В. Р. Внутриорганный обмен микроэлементов в мозгу собак по данным синусостомии. Дисс. Донецк, 1958.  
 Фридман А. П. Основы ликворологии, 135. Л., 1957.  
 Ширкова Г. И., Бюлл. экспер. биол. и мед., № 8, 89, 1949.  
 Штерн Л. С. Непосредственная питательная среда органов и тканей. М., 1960.  
 Balzer E., Acta Med. scand., 278, 67, 1953.  
 Greif S., Wien. klin. Wochschr., 68, № 12, 221, 1956.  
 Nielsen A., Acta Med., 118, sasc. 1-3, 87, 1944.  
 Rechenberger J., G. Hevelke, Deut. Z. Verdauungs u. Stofwechselkrankheit, 15, № 1, 12, 1955.  
 Sthol G., Ann. Inst. biol. (Tihany) Hung. acad. sci., 22, 19, 1954.  
 Völker H., Pflug. Arch., 215, 43, 1926.

Поступило 4 IV 1961

#### DIURNAL RHYTHM OF TRACE ELEMENT CONTENT IN CEREBROSPINAL FLUID

By E. V. Sabadash and V. R. Soroka

# МЕТОДИКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## МЕТОДИКА ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИОЛОГИИ ВСАСЫВАНИЯ И ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В ТОНКОМ ОТДЕЛЕ КИШЕЧНИКА У ПТИЦ

В. В. Ли и А. Ч. Ли

Кафедра нормальной физиологии Зооветеринарного института, Семипалатинск

В настоящее время отсутствует удовлетворительная методика исследования, позволяющая одновременно изучать как всасывание, так и двигательную функцию тонкого отдела кишечника у птиц. Н. Г. Белевский (1936), Гутовская, Парротт и Слезинский (Gutowska, Parrott, Slesinski, 1941) для изучения всасывания у птиц пользовались методом острых опытов. Л. В. Дитина (1937) сделала попытку изучить всасывание в тонком отделе кишечника у птиц с фистулой Тири-Велла. Однако птицы погибали вскоре после операции. Двигательная функция кишечника у птиц изучалась Суганом (Sugano, 1927), Н. Г. Белевским (1936) методом острых опытов, Нольфом (Nolf, 1925) введением баллона через фистульную трубку, В. П. Колонием (1945) — рентгенографически. И. Д. Христофоров (1956) предложил выведение под кожу кишечной петли и соответствующий прибор для записи ее движения.

Предлагаемая нами методика позволяет изучать всасывание и одновременно записывать двигательную функцию кишечника у птиц в условиях хронического исследования.

Операция сводится к следующему. Птицу кладут на левый бок, оттягивают назад правую ногу и фиксируют. Перья правого бока в области брюшка выщипывают. Операция проводится под глубоким эфирно-хлороформным наркозом с соблюдением правил асептики.

От бокового отростка грудной кости по направлению тазовых костей делают разрез брюшной стенки длиной 3—3.5 см, извлекают соответствующую петлю тонкого отдела кишечника, иссекают петлю кишки длиной около 10 см без повреждения подходящих к ней крупных сосудов. Образовавшиеся 4 конца кишки зашиваются. В связи с малым диаметром кишки у птиц образование культи путем наложения кисетных швов затруднено. Поэтому сначала накладывают шов по Шмидену, затем концы инвагинируют и накладывают непрерывный серозно-мышечный шов. На заднем конце изолированной кишечной петли накладывают кисетный шов, и в специальный разрез вставляют фистульную трубку (рис. 1).

У птиц оральное и анальное колена двенадцатиперстной кишки, а также петли тощей кишки (у уток) очень сближены короткими брыжжейками. Поэтому энтеростомоз следует накладывать вбок в бок без загибания концов кишки (рис. 1, А). Кишку укладывают на место. Фистульную трубку выводят наружу через основной разрез брюшной стенки и закрепляют на его заднем углу. Брюшная стенка зашивается в два этажа: брюшино-мышечный и кожный.

Фистульная трубка изготавливается из плексигласа и имеет форму и размеры, как показано на рис. 1, Б.

Птицы, оперированные таким образом, живут многие месяцы.

Для изучения всасывания и моторики кишечника у птиц, подготовленных вышеописанным образом, мы сконструировали соответствующий аппарат (рис. 2), который представляет своеобразный микротермостат, состоящий из двух узлов: корпус термостата с нагревательным элементом и термометрами (1) и реле с понижающим трансформатором (2). Эти два узла соединены между собой только проводами. Поэтому

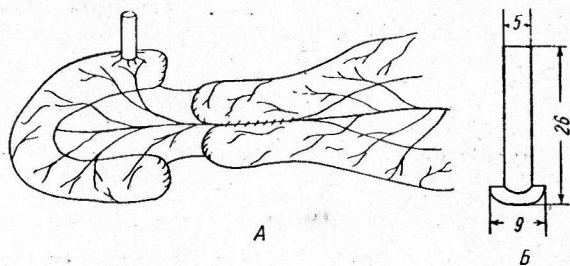


Рис. 1. Схема операции наложения фистулы изолированной кишечной петли у птиц.

А — образование энтеро-энтеростомоза; Б — фистульная трубка (размеры в мм).



первый узел может быть установлен на любом расстоянии и любой высоте от второго. Принципиальная схема аппарата приведена на рис. 3.

Корпус термостата 1 представляет цилиндрический стеклянный стакан емкостью 100 мл, на дне которого имеется отвод 2 (можно использовать шприц Жане на 100 мл); сверху он плотно закрыт пробкой и через ее отверстия вставлены контактный

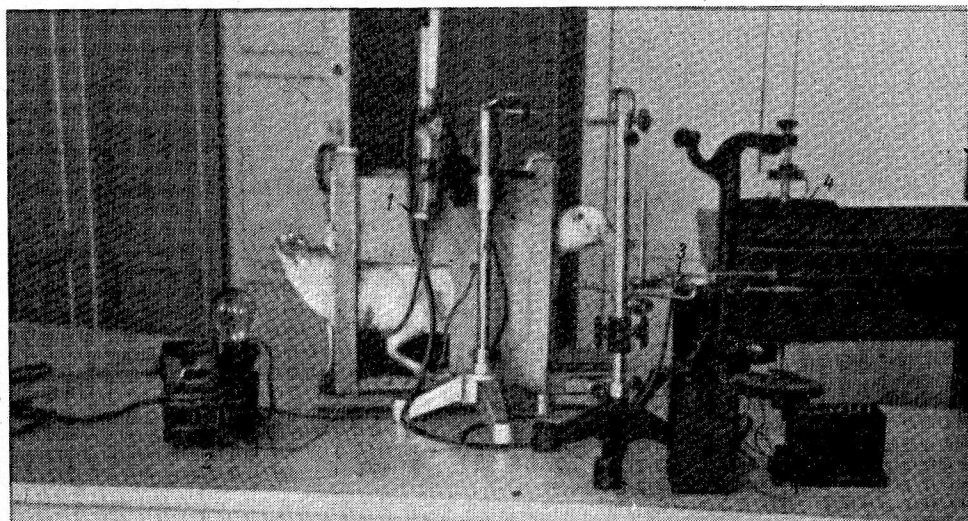


Рис. 2. Общий вид аппарата.

1 — корпус термостата; 2 — реле с трансформатором; 3 — капсула Марей; 4 — кимограф.

и контрольный термометры 3, 4, нагревательный элемент 5 и трубка 6 с трехходовым краном 7.

Нагревательный элемент 5 изготовлен из тонкой спирали мощностью 7.5 вт, которая намотана на стеклянную трубку и опущена на дно обычной бактериологической пробирки. Для улучшения теплопроводности в пробирку насыпан песок так,

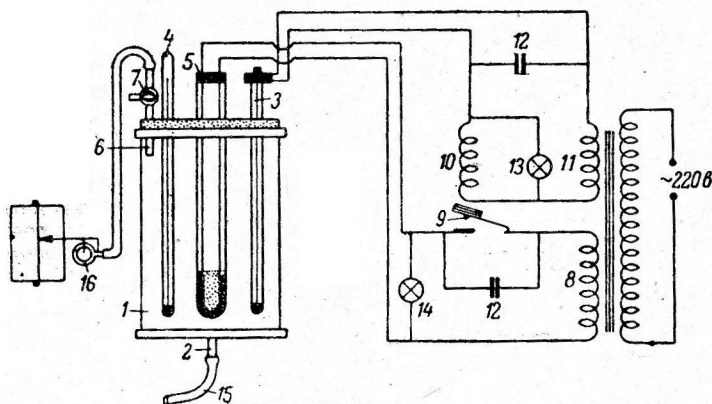


Рис. 3. Принципиальная схема аппарата для изучения всасывания и моторики кишечника у птиц.

Обозначения в тексте.

чтобы спирали были погружены в нем. Высота нагревающей поверхности пробирки составляет 2 см. Тепловой элемент питается от понижающего трансформатора 220/60 в — 8 через контакты 9, которые постоянно замыкаются при помощи пружины. Контактный термометр 3 включен последовательно в цепь электромагнита 10. Последний питается от понижающего трансформатора 220/6 в — 11. Параллельно контактному термометру и контактам 9 для гашения искр в цепь введены конденсаторы 12 емкостью



по 0.5 мкф. Для контроля работы реле и нагревательного элемента подключены контрольные лампы 13, 14 на 12 и 220 в.

Постоянство температуры в термостате поддерживается следующим образом. Когда температура в термостате ниже заданной, контактный термометр разомкнут. Контакты 9 замкнуты и тепловой элемент нагревается. При достижении заданной температуры происходит замыкание контактного термометра. В результате этого срабатывает электромагнит 10 и размыкает цепь теплового элемента. Температура в термостате колеблется в пределах  $\pm 0.5^\circ$ . Корпус термостата монтируется на универсальный штатив.

Аппарат для работы подготавливают следующим образом. Кран 7 ставят в положение «термостат—наружный воздух». Термостат через трубку 15 при помощи

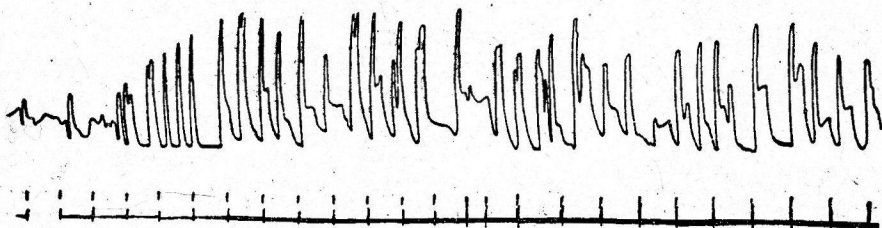


Рис. 4. Кимограмма моторики тощей кишки у уток.

пипетки заполняют соответствующим количеством исследуемой жидкости. Затем на трубку 15 накладывают зажим. Включают аппарат в сеть. Контактный термометр ставят на требуемую температуру. В дальнейшем уровень температуры в термостате регулируется по контрольному термометру.

При достижении заданной температуры трубку 15, предварительно удалив воздух, соединяют с фистульной трубкой и разжимают зажим. Кран 7 ставят в положение «термостат—капсула Маррея» 16. Термостат ставят на нужную высоту. При этом изолированная кишка заполняется жидкостью. Сокращение ее выдавливает жидкость в термостат. Таким образом, колебание жидкости в термостате точно соответствует моторике кишки. Эти колебания передаются через трубку в капсулу Маррея и записываются на ленте кимографа. Кимограмма моторики кишки приведена на рис. 4.

Движения кишки способствуют постоянному перемешиванию жидкости в термостате, поступлению в кишку свежей порции жидкости и равномерному нагреванию жидкости. В связи с этим резиновая трубка 15 должна иметь минимальную длину и небольшой внутренний диаметр (3 мм). По мере всасывания уровень жидкости в цилиндре падает. Первоначальный уровень жидкости поддерживают поднятием термостата. На трубке проделано отверстие такой величины, которое поддерживает первоначальное давление воздуха в термостате и не оказывает влияния на точность записи движения кишечной петли.

Интенсивность всасывания определяется разницей количества жидкости и ее состава в начале и конце опыта.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Беленький Н. Г., Сб. по физиолог. птиц, 2, 102, 1936.  
 Беленький Н. Г. и В. П. Музыкантов, Физиолог. журн. СССР, 17, № 4, 832, 1934.  
 Детинова Л. В. Физиология птиц, 3. М., 1937.  
 Колоний В. П. Физиологія і патолофізіологія травлення сільськогосподарської у рентгенівському відображенні наукові праці Українське науково-дослідна станція птахівництва, 3, 74, 1945.  
 Христофоров И. Д., Тр. Саратовск. зоовет. инст., 6, 176, Саратов, 1956.  
 Gutowska, Parrott, Slesinski, Poultry Science, 20, № 4, 379, 1941.  
 Nolf P., Arch. internat. Physiol., 25, 291, 1925.

Поступило 18 IV 1961

#### TECHNIQUE FOR INVESTIGATING PHYSIOLOGY OF ABSORPTION AND MOTILITY IN THE SMALL INTESTINE OF BIRDS

By V. V. Lee and A. Ch. Lee

From the Department of Physiology, Zooveterinarian Institute, Semipalatinsk

## ИЗ ИСТОРИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ

М. СЕРВЕТ

К 450-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

В. П. Грицкевич

В 1961 г. исполнилось 450 лет со дня рождения испанского ученого М. Сервета. Сервет жил и работал в первой половине XVI в.: — в период зарождения и развития элементов капиталистического уклада в недрах пока еще господствовавшего феодального строя. Великие географические открытия повели к революции цен и перемещению рынков и торговых путей. Европу раздирали войны, ее захлестывали волны реформаций и народных восстаний. В связи с ростом производства и расширением кругозора людей запросы жизни требовали изучения природы и ее законов. В области естествознания многие ученые проявили интерес к переизданию и изучению классиков медицины прошлого, очищая их от схоластических и богословских наслоений средневековых комментаторов. Наметилося отступление от безоглядной веры в авторитеты. Ученые начали внимательно изучать человеческий организм.

В этот период Сервет заложил одну из ступеней, которая вела к открытию в начале XVII в. системы циркуляции крови. В 1553 г. он описал малый круг кровообращения.

Об отсутствии отверстий в межжелудочковой перегородке и прохождении крови в левый желудочек через легкие писал в 1268 г., правда еще глухо, сирийский врач Ибн-ан-Нафис (см.: Каневский, Венгрова, 1957).

Микель Сервет родился 29 сентября 1511 г. (по другим данным — в 1509 г.) в семье нотариуса в северо-восточной Испании. Вероятно, Сервет обучался в Сарагосском университете, а около 1525 г. переехал в Тулузский университет во Францию. Там, к северу от Пиренеев, был более жив дух гуманизма, чем в католическом Арагоне, где пылали костры инквизиции. В Тулузе Сервет, познакомившись с богословскими сочинениями, проникся враждой к церковным догмам и обратился к изучению природы. В 1529 г. Сервет поехал как секретарь духовника испанского короля в Италию, а затем в Германию, в которой незадолго до этого была зверски подавлена Великая крестьянская война, но еще живы были ее идеи. Вскоре Сервет выступил в печати с отрицанием троиственности бога и требованием изучения природы и отказа от богословия. Он осуждал как католицизм, так и протестантизм: «Наши доктора (вожди протестантизма, — В. Г.), теперь борются не за что иное, как за власть. Да проклянет господь тиранов церкви!» (R. Willis, 1877). Это повлекло за собой резкие нападки церкви, и молодой гуманист был вынужден уехать в Лион и с тех пор работать под псевдонимом «Виллановануса» (по названию места рождения).

Под влиянием знакомства с врачом С. Шампье Сервет стал изучать в 1536 г. в Париже медицину. Во время изучения анатомии у Гюнтера фон Андернаха Сервет помогал тому при вскрытиях вместе с А. Везалием. В Париже Сервет читал лекции по астрономии и астрологии и издал три книги по медицине, одна из которых — «О сиропях» (*Siruporum universa ratio*. . .), 1537) была переиздана. В них он выступил с критикой тех устаревших положений Ибн-Сины (Авиценны), за которые цеплялись схоласты. Медицинский факультет Парижского университета повел судебный процесс против молодого ученого, и тот, желая избежать преследований, уехал в Шарльё (близ Лиона), где три года занимался врачебной практикой. Власти города были недовольны тем, что Сервет высказывал «мнения, клонящиеся к ниспровержению существующих порядков» (Будрин, 1878). На ученого совершили нападение, во время которого он ранил противника, за что был посажен под арест, правда, ненадолго (O'Malley, 1953). Из Шарльё Сервет переехал во Вьенн (Vienna), где занял место врача при дворе архиепископа.

Сервет и здесь не прекращал своей борьбы с ортодоксальной церковью. В примечаниях к своему изданию латинской библии он писал, что псалмы и ветхозаветные пророчества излагают не божественные истины, а только исторические события. Он готовился издать книгу «Восстановление христианства», которую в рукописи в 1546 г. послал в Женеву на обсуждение главе швейцарской реформации и автору доктрины, оправдывающей буржуазное накопление и эксплуатацию рабского труда, Ж. Кальвину (Calvin). Заглавие книги Сервета было противопоставлено заглавию труда

Кальвина «Установление христианства» (Zweig, 1936). В сочинении высказывались идеи антитринитариянства, т. е. отрицание троичности бога, которые в 20—30-е годы XVI в. проповедовали анабаптисты — участники Крестьянской войны в Германии и Мюнстерской коммуны. В «Восстановлении христианства» Сервет отождествлял бога с природой, отрицал божественность Христа, проповедовал гуманность и веротерпимость. Сервет осуждал католицизм и учение Кальвина. Последний возненавидел ученого за смелую критику.

Сервет выступил против схоластических воззрений в медицине уже в книге «О сиропах» (1537), где он утверждал (вопреки мнению Галена, считавшего печень источником крови), что венам дает начало не печень, а брыжейка. В «Восстановлении христианства» он указал, снова в противоположность воззрениям Галена, на наличие легочного кровообращения. Он писал: «Жизненный дух берет свое начало в левом сердечном желудочке, при этом особое содействие производству жизненного духа оказывают легкие, так как там происходит смешение входящего в них воздуха с кровью, поступающей из правого сердечного желудочка. Этот путь, однако, вовсе не протекает через перегородку сердца, как принято думать, а кровь чрезвычайно искусным образом гонится другим путем из правого сердечного желудочка в легкие. . . Здесь она смешивается с вдыхаемым воздухом, в то время как при выдыхании кровь освобождается от сажи». Далее Сервет писал: «После того, как через дыхание легких кровь хорошо перемешана, она, наконец, снова притягивается в левый желудочек» (Глязер, 1956). В подтверждение своего мнения Сервет писал, что легочные артерии имеют больший просвет, чем это нужно только для обменных процессов легких. Для Сервета было ясным существование капилляров, о чем не писал В. Гарвей, так как испанский ученый считал, что между артериями и венами в легких много сообщений. Сервет называл эти анастомозы каналами для соединения артерий и вен. Он писал также, что у плода до рождения питание легких не зависит от легочных артерий (Trueta, 1954), что все живое развивается из яйца, что плод рождается в связи с его активной деятельностью. К таким же выводам позже пришел В. Гарвей (Bayon, 1939).

2 января 1553 г. тайно во Вьенне вышла в свет книга Сервета в количестве 1000 экземпляров. Знакомый с рукописью Кальвин решил уничтожить своего противника путем доноса. Он поручил своему стороннику Г. Три переслать в Лион 4 листа рукописи Сервета и указать, что этот «еретик и богохульник» свободно издает свои книги в католической Франции.

Письмо Три было передано лионскому инквизитору М. Ори. В апреле 1553 г. Сервет был арестован, но вскоре бежал из заключения. Изображение его (вместо самого ученого) и книги были сожжены в Лионе. Сервет собирался пробраться в Неаполь. Приехав в августе 1553 г. в Женеву, гонимый всеми ученый был схвачен и после долгого пребывания в темнице присужден к сожжению как еретик, проповедующий пантеизм, тождественный атеизму. Идея бога у Сервета приобрела характер первичного бытия, раскрывающегося в природе и ее явлениях. Сервету вменялись в вину также стремления, угрожающие ниспровергнуть существующий строй.

Сервет стойко держался во время суда. Судьям, предлагавшим ему за отречение от своих воззрений помилование, он ответил отказом. Сервет писал Кальвину: «Ты отрицаешь, что ты убийца? Я докажу тебе это твоими действиями. Что касается меня, то я считаю себя правым и не боюсь смерти». Две враждующие стороны — католики и протестанты нашли общий язык в преследовании вольнодумца. Кальвинистские судьи писали католическим инквизиторам: «Вы знаете, что в подобном случае каждое судебное место обязано помочь другому и, следовательно, поступите так, как вы желали бы, чтоб мы поступили в подобном случае». Инквизиторы переслали женеvским судьям или, как они писали, «своим добрым соседям, братьям и друзьям» свой приговор Сервету. Реформатские богословы также одобрили приговор судей Женевы о сожжении Сервета.

27 октября 1553 г. Сервет был сожжен на медленном костре. Он не отказался от своих воззрений и перед лицом смерти. Ф. Энгельс писал: «Кальвин сжег Сервета, который был близок к открытию кровообращения, и притом заставил жарить его живым два часа».

Казнь гуманиста вызвала бурные протесты в Женеве и за ее пределами, так что Кальвин вынужден был отказываться от своего участия в деле Сервета (Hanes, 1944). Белорусский гуманист Симон Будный осуждал преемника Кальвина Безу за то, что тот послал на плаху антитринитария Гентилиса, «как до того его учитель Кальвин — Михаила Сервета» (Mergszung, 1913; Порецкий, 1961).

Книга Сервета была сожжена. Только три экземпляра сохранились. На одном из них — следы креста. Вероятно, 4-й экземпляр находится в закрытом фонде Ватиканской библиотеки. В 1791 г. труд Сервета был переиздан в Нюрнберге.

Идеи Сервета получили распространение в Италии, некоторые итальянские врачи распространяли их в Швейцарии, Трансильвании, Польше (Trueta, 1954). Среди этих врачей выделялся Джорджо Бьяндрата (около 1515—1590), который обладал, по предположению Г. Бейона, одним из трех сохранившихся до нашего времени экземпляров «Восстановления христианства» (Bayon, 1939) и переиздал в Трансильвании выдержки из него (Górski, 1939). Бьяндрата распространял идеи Сервета и на территории нашей страны, так как в 1559 г. (Lukashewicz, 1842) и 1560 г. (Barycz, 1935) работал врачом и проповедовал учение Сервета в Вильнюсе и его округе. Вильнюс же



тогда был столицей Великого княжества Литовского, объединившего, кроме литовских, часть областей БССР, УССР и РСФСР.

Имя Сервета упоминалось в ряду противников католицизма и других ортодоксальных религий, как Ян Гус, Д. Бьяндрата, С. Будный и др., от которых должен был отекаться выходец из Западной Европы, переходивший в православие в Русском государстве (Цветаев, 1890).

Преследование церковников повело к тому, что открытие Сервета в области физиологии получило широкую известность в Западной Европе только в конце XVII в. Убеденный гуманист и борец против церковных догм, Сервет в различных отраслях науки шел впереди своего времени и затрагивал важные проблемы.

Сервет, вместе с Д. Бруно, Д. Ванини, белорусским атеистом К. Лыщинским и многими другими принадлежит к тем смелым деятелям философии и естествознания XVI—XVII вв., которые стали мучениками церковных тюрем и были сожжены на кострах. Вольтер писал, что костер, на котором сожгли Сервета, имел больше значения, чем 10 тыс. костров, устроенных католиками (Михайловский, 1883). Смерть Сервета наглядно показала, что не только католицизм, но и любая другая религия, в том числе и новая кальвинистская религия, готова сжигать на кострах всех инакомыслящих.

### ЛИТЕРАТУРА

- Будрин Е. Михаил Сервет и его время. Казань, 1878.  
 Глязер Г. Исследователи человеческого тела от Гипократа до Павлова, 83. М., 1956.  
 Каневский Л. О., И. В. Венгрова, Клини. мед., 11, 149, 1957.  
 Михайловский В. Сервет и Кальвин, 42. М., 1883.  
 Порецкий Я. И. Симон Будный, передовой белорусский мыслитель XVI века, 36. Минск, 1961.  
 Цветаев Д. Протестантство и протестанты в России до эпохи преобразований, 352. М., 1890.  
 Barus H. Ateneum Wilenskie. Rocznik, 10, 168, 1935.  
 Bayon H., Ann. sci., L., 4, 5, 84, 1939.  
 Górski K. Grzegorz Pawel z Brzezina, 71. Krakow, 1929.  
 Hanes F. M., North Caroline Med. Journ., № 5, 103, 1944.  
 Lukaszewicz J. Dzieje Kosciola wyznania Helweckiego na Litwie, 1, 28. Poznan, 1842.  
 Merczyng H. Szymon Budny jako krytyk tekstow biblijnych, 125. Krakow, 1913.  
 O'Malley C., Journ. history med. a. all. sci., № 8, 37, 1953.  
 Trueta J., Yale Journ. biol. and med., № 21, 1, 1948; Brit. med. Journ., 28 August, 509, 1954.  
 Willis R. Servetus and Calvin, 25. L., 1877.  
 Zweig S. The right to heresy, 96. N. Y., 1936.

Поступило 5 VI 1961

### ON THE 450-TH ANNIVERSARY FROM THE BIRTH OF M. SERVETUS

By V. P. Gritzkevitch  
 Minsk



## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

ПРОФЕССОР Г. Н. КАСИЛЬ

*К 60-летию со дня рождения*

В июле с. г. исполнилось 60 лет со дня рождения и 35 лет научной деятельности профессора Григория Наумовича Кассиля. Ученик и сотрудник Л. С. Штерн, Г. Н. Кассиль внес ряд новых и оригинальных идей в концепцию о гемато-энцефалическом барьере. Еще в своей докторской диссертации (1938) он показал, что состав и свойства цереброспинальной жидкости регулируются не только проницаемостью барьера в направлении кровь—цереброспинальная жидкость, но и в направлении цереброспинальная жидкость—кровь, а также метаболизмом головного мозга.

В годы работы в Московском институте физиологии АН СССР (прежде — Институте физиологии Наркомпроса) Г. Н. Кассиль изучал физиологические и патологические механизмы деятельности гемато-энцефалического барьера. Ему и его сотрудникам принадлежат исследования о влиянии утомления, голодания, наркоза на проницаемость барьера, а также о переходе токсинов, антител, антибиотиков из крови в мозг. Полученные экспериментальные данные были им обобщены в ряде статей.

Григорий Наумович считает, что основная функция барьера — гомеостатическая, регулирующая постоянство состава, физико-химических и биологических свойств непосредственной жидкой среды ц. н. с.

С 1949 г. Г. Н. Кассиль в тесном сотрудничестве с Н. И. Гращенковым занимается в основном проблемами клинической нейрофизиологии. Совместно с сотрудниками лаборатории нейро-гуморальной регуляции АН СССР он широко разрабатывает вопросы нейро-эндокринно-гуморальной регуляции функций в здоровом и больном организме.

Изучая биологическую активность крови при некоторых формах нервной патологии, в частности при поражениях диэнцефальной области, Г. Н. Кассиль показал, что определенным нарушениям функций предшествуют физико-химические сдвиги во внутренней среде организма. Для определения границ гомеостаза и резервных возможностей организма он широко использовал в практике обследования больных ряд функциональных проб. Интерес представляет открытый им феномен связывания ацетилхолина кровью: показано, что при некоторых вегетативных расстройствах эритроциты приобретают способность связывать добавленный в пробирку ацетилхолин.

В последние годы Г. Н. Кассиль с сотрудниками лаборатории использовал для изучения проницаемости гемато-энцефалического барьера в клинике метод радиоизотопной индикации. Распространение получил предложенный им метод назального электрофореза, позволяющий вводить лекарственные вещества, минуя гемато-энцефалический барьер.

Круг интересов юбиляра широк. Список его работ включает ряд исследований по проблеме боли, по физиологическим механизмам некоторых рефлекторных воздействий на организм, в частности метода иглоукалывания, по проблеме церебральной фармакологии и т. д.

Необходимо отметить большую литературную и научно-популяризаторскую работу Григория Наумовича — он опубликовал около 150 научных и научно-популярных работ, статей, книг, брошюр. В течение многих лет он состоял секретарем редакций Реферативного биологического журнала и Бюллетеня экспериментальной биологии и медицины.

Под руководством Г. Н. Кассиля выполнено большое количество научных исследований, докторских и кандидатских диссертаций.

Григорий Наумович находится в полном расцвете творческих сил. Искренне желаем ему доброго здоровья, долгих лет жизни и дальнейших творческих успехов.

*Группа товарищей*

G. N. K A S S I L (ON HIS 60-TH BIRTHDAY)

By a group of colleagues

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                | Стр. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| А. М. Мариц. Влияние голода и насыщения на биоэлектрическую активность ретикулярной формации и коры больших полушарий головного мозга                                                                          | 889  |
| О. П. Минут-Сорохтина, Г. Н. Сорохтин и Ю. Б. Темпер. Поляризационный потенциал мозга при умирании                                                                                                             | 893  |
| Л. А. Чистович и Ю. А. Клаас. К анализу скрытого периода «произвольной» реакции на звуковой сигнал                                                                                                             | 899  |
| А. И. Шаповалов. Взаимодействие фоновой ритмики и вызванной активности одиночных спинальных нейронов                                                                                                           | 907  |
| И. В. Орлов. Двухнейронная вестибуло-моторная рефлекторная дуга                                                                                                                                                | 916  |
| Р. С. Арутюнян. Развитие феномена посттетанического усиления в моносинаптической дуге спинного мозга в раннем постнатальном онтогенезе                                                                         | 922  |
| Ю. Е. Мандельштам. К вопросу о физиологических механизмах передачи нервного импульса у насекомых                                                                                                               | 929  |
| Т. М. Турпаев и О. А. Никитин. О скорости нейро-эффекторной передачи возбуждения (опыты на «биохимической модели синапса»)                                                                                     | 936  |
| Ф. П. Ведяев. Роль параметров функционального состояния в формировании реакций подкоркового происхождения                                                                                                      | 942  |
| Д. А. Бирюков, Г. А. Антропов, В. И. Климова-Черкасова, Е. А. Корнева, Т. П. Шляфер и М. И. Яковлева. Сравнительно-физиологические особенности влияния аминазина на регуляцию сердечно-сосудистой деятельности | 953  |
| Д. А. Харкевич. О механизме ганглиоблокирующего действия новокаина                                                                                                                                             | 960  |
| Л. В. Никитин и В. М. Хаютин. Теория измерения гидравлического сопротивления сосудов при воздействии управляющих сигналов                                                                                      | 967  |
| М. И. Ульянов. О нервной регуляции системы крови                                                                                                                                                               | 976  |
| Ю. Т. Софронов. О механизме западения плетизмограммы конечности при зажатии артерии на фоне блокады венозного оттока                                                                                           | 983  |
| Р. П. Подорожная. Изменение содержания некоторых веществ в слюне околоушной железы в постнатальном онтогенезе человека                                                                                         | 989  |
| Е. В. Сабадаш и В. Р. Сорока. Суточный ритм содержания микроэлементов в спинномозговой жидкости                                                                                                                | 994  |

### *Методика физиологических исследований*

|                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| В. В. Ли и А. Ч. Ли. Методика изучения физиологии всасывания и двигательной функции в тонком отделе кишечника у птиц | 997 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

### *Из истории физиологической науки*

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| В. П. Грицкевич. М. Сервет (к 450-летию со дня рождения) | 1000 |
|----------------------------------------------------------|------|

### *Юбилейные даты*

|                                                           |      |
|-----------------------------------------------------------|------|
| ппа товарищей. Г. Н. Кассиль (к 60-летию со дня рождения) | 1003 |
|-----------------------------------------------------------|------|



# CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                                                    | Page |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A. M. Maritz. Effects of fasting and satiety on electrical activity of reticular formation and cerebral cortex . . . . .                                                                                                           | 889  |
| O. P. Minut-Sorokhtina, G. N. Sorokhtin and Y. B. Temper. Polarization brain potential during dying . . . . .                                                                                                                      | 893  |
| L. A. Chistovich and Y. A. Klaas. Contribution to the analysis of latency in the voluntary response to an acoustic signal . . . . .                                                                                                | 899  |
| A. I. Shapovalov. Interaction of background rhythm and evoked activity of single spinal neurones . . . . .                                                                                                                         | 907  |
| I. V. Orlov. Bi-neuronal vestibular-motor reflex arc . . . . .                                                                                                                                                                     | 916  |
| R. S. Arutiunian. Data on development of the post-tetanic facilitation phenomenon in a monosynaptic spinal arc at early stages of post-natal ontogenesis . . . . .                                                                 | 922  |
| Y. E. Mandelshtam. On the physiological mechanisms of nerve impulse transmission in insects . . . . .                                                                                                                              | 929  |
| T. V. Turpaev and O. A. Nikitin. Speed of neuro-effector transmission of excitation (experiments on «biochemical model of a synapse»). . . . .                                                                                     | 936  |
| F. P. Vediaev. Parameters of the functional state and their rôle in building up responses of subcortical origin . . . . .                                                                                                          | 942  |
| D. A. Biriukov, G. A. Antropov, V. I. Klimova-Tcherkasova, E. A. Korneva, T. P. Schlafer and M. I. Yakovleva. Comparative-physiological features in the influence of aminasine on regulation of cardio-vascular activity . . . . . | 953  |
| D. A. Kharkevitch. Mechanism of the ganglion-blocking activity of novocain . . . . .                                                                                                                                               | 960  |
| L. V. Nikitin and V. M. Khaikutin. The theory of measurement of vascular resistance under conditions of nervous and humoral control . . . . .                                                                                      | 967  |
| M. I. Ulianov. On nervous control over the blood . . . . .                                                                                                                                                                         | 976  |
| Y. T. Sofronov. Mechanism of dropping out depression occurring in the limb plethysmogram on arterial compression, against a background of blocked venous return . . . . .                                                          | 983  |
| R. P. Podorozhnaia. Variations in the content of certain substances in saliva from the human parotid gland during postnatal ontogenesis . . . . .                                                                                  | 989  |
| E. V. Sabadash and V. R. Soroka. Diurnal rhythm of trace element content in cerebrospinal fluid . . . . .                                                                                                                          | 994  |

## *Techniques of physiological experimentation*

|                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| N. V. Lee and A. Ch. Lee. Technique for investigating physiology of absorption and motility in the small intestine of birds . . . . . | 997 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## *Historical notes*

|                                                                                        |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------|
| V. P. Gritzkevitch. On the 450-th anniversary from the birth of M. Ser-vetus . . . . . | 1000 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------|

## *Personalia*

|                                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------|------|
| A group of colleagues. G. N. Kassil (on his 60-th birthday) . . . . . | 1003 |
|-----------------------------------------------------------------------|------|

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В «Физиологическом журнале СССР им. И. М. Сеченова» публикуются экспериментальные исследования по актуальным вопросам физиологии человека и животных (преимущественно — общей и сравнительной физиологии нервной системы, физиологии двигательного аппарата, физиологии систем пищеварения, кровообращения, дыхания, экскреции, эндокринных желез), новые методические приемы исследования; статьи по общим вопросам истории физиологической науки, рецензии на новые учебники и монографии по физиологии, краткие отчеты о научных конференциях и съездах.

В журнале печатаются только статьи, нигде не опубликованные. Рукопись должна иметь визу научного руководителя и направление от учреждения, где выполнялась работа. Название учреждения и город должны быть указаны в заголовке статьи после фамилии автора.

Размер статьи не должен превышать (с таблицами и списком литературы) 12 машинописных страниц. Для методических сообщений — не более 6 страниц. Рукописи большего размера, не согласованные с редакцией, будут возвращаться авторам.

Число рисунков не должно превышать 6, а число таблиц — 4. Фотоснимки должны быть присланы в 2 экземплярах. Один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков должна быть четкая подпись автора и название статьи. Подписи к рисункам должны быть даны на отдельном листе. Каждый рисунок должен иметь свой заголовок и объяснение значений букв, цифр и кривых на рисунках. Все графы в таблицах и сами таблицы должны иметь заголовки; сокращение слов в таблицах не допускается.

К рукописи должен быть приложен список литературы, включающий только цитируемых авторов. В список включаются в алфавитном порядке сначала русские авторы, а затем иностранные. После названия журнала указываются том, №, страница, год. Например: Петрова Н. И., Физиолог. журн. СССР, 39, № 1, 144, 1953. Номер тома подчеркивается. После названия книги указать стр., место издания и год. При ссылке на работы классиков необходимо еще указать первоначальный год издания трудов.

Рукописи направляются в Редакцию в 2 экземплярах. Один из них — первым машинописным экземпляром. Фамилии иностранных авторов в тексте статей должны даваться в русской, а при первом упоминании и в иностранной транскрипции. Работа русского автора, опубликованная на иностранном языке, включается в русский алфавит, причем пишется по-русски в круглых скобках перед иностранным написанием фамилии автора.

Рукопись, присланная без соблюдения указанных правил, Редакцией не принимается и возвращается автору. Редакция оставляет за собой право по мере надобности сокращать статьи. В случае возвращения статьи автору на переработку, первоначальная дата ее поступления сохраняется за ней в течение срока до 2-х месяцев. При отклонении статьи один экземпляр возвращается автору.

В конце статьи необходимо указать имя, отчество и фамилию автора, домашний и служебный адрес и телефоны.

Рукопись следует направлять по адресу: Ленинград, В-164, Менделеевская линия, д. 1, Издательство Академии наук СССР, Редакция «Физиологического журнала СССР». Телефон А-2-79-72.