

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

И М Е Н И И. М. С Е Ч Е Н О В А



Том I, № 4

АПРЕЛЬ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

МОСКВА

1964

ЛЕНИНГРАД

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

Основан И. П. ПАВЛОВЫМ в 1917 г.

Главный редактор *Д. А. Бирюков*

Зам. главного редактора *Н. В. Зимкин, Д. Г. Квасов*

Члены Редакционной коллегии:

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

Секретари: *Ф. П. Ведлев, В. Д. Глебовский*

Члены Редакционного Совета:

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

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

О КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОМ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВЕ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВЗОРА В НИЖНЕТЕМЕННОЙ ОБЛАСТИ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

Л. И. Леушина и Е. П. Кок

Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, Ленинград
и Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко
АН СССР, Москва

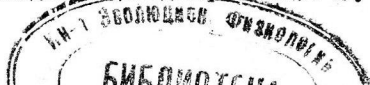
Вопрос о том, как организм оценивает и контролирует положение и движение глаз дискутируется в литературе со времен Г. Гельмгольца, И. М. Сеченова, Ч. С. Шеррингтона. Согласно существующим представлениям, чувство положения глаз может основываться либо на проприоцептивной импульсации от глазных мышц, как то полагали И. М. Сеченов (1863) и Шеррингтон (Scherrington, 1918),¹ либо на анализе моторных разрядов к глазным мышцам, как это представлял себе Гельмгольц (1896), за счет обратных связей от двигательной системы.² До настоящего времени появляются работы, поддерживающие как одну, так и вторую концепцию (см. обзор: Whitteridge, 1959).

О конкретных механизмах и путях регуляции взора известно не очень много. Простейшая рефлекторная дуга для движения глаз на световой стимул замыкается через передние бугры четверохолмия и другие образования ствола, к которым притекают возбуждения не только от сетчатки, но и от лабиринтов, от шейных мышц и, возможно, от проприоцепторов наружных глазных мышц. От «центров взора» при участии задних продольных пучков возбуждение распределяется между отдельными глазодвигательными ядрами. Такая дуга изучена у млекопитающих, в частности у кошки (Apter, 1945, 1946; Hyde, Eason, 1959). Функционирует ли она у человека без участия высших отделов мозга не ясно.

Известно, что у человека лобное глазодвигательное поле осуществляет произвольный перевод взора с одной точки фиксации на другую, не влияя на автоматические фиксационные рефлексы (Holmes, 1938; Cogan, 1956). Пути от лобного глазодвигательного центра, проходя через внутреннюю капсулу и ножку мозга, заканчиваются в контралатеральном стволовом центре взора. Затылочный глазодвигательный центр имеет отношение к автоматическим фиксационным рефлексам, он осуществляет сохранение фиксации или прослеживание за движущимся объектом, но не влияет на способность произвольно поворачивать глаза (Holmes, 1938). Путь от затылочного центра также оканчивается в центре взора противоположной стороны (Kestenbaum, 1946; Whitteridge, 1959). Есть данные, что нижнетеменная доля коры мозга ответственна за один из компонентов оптикинетического нистагма (Kestenbaum, 1946; Smith, Cogan, 1960). Сведения об афферентных путях от глазодвигательной системы в кору отсутствуют.

¹ Спорный в свое время вопрос о наличии проприоцептивных чувствительных окончаний в глазных мышцах решен положительно. Прослежен ход первых нервов проприоцептивного пути от глазных мышц (Abd-el-Malek, 1938; Cooper a. o., 1953).

² Недавно Бриндли и Мертон провели новое исследование, подтверждающее эту гипотезу (Brindley, Merton, 1960).



Для изучения регуляции зрения может быть интересным исследование глазодвигательной системы у больных с поражением нижнетеменной области коры мозга, поскольку многие клиницисты отмечают глазодвигательные расстройства при этих поражениях (Holmes, 1919, 1938; Poetzl, 1928; Riddoch, 1935; Преображенская, 1945; Несаен, Ajuriaguerra, 1954; Кок, 1957, и др.).

Проведенное нами исследование глазодвигательной системы у больных с расстройством восприятия пространственных отношений, возникающим, как известно, при поражении нижнетеменной области, выявило наличие дефектов движений глаз у всех этих больных (Кок, Леушина, 1959). Оказалось, что больные не могли достаточно четко контролировать положение глаз в темноте. А именно: они не могли устойчиво сохранять направление взора при исключении афферентации со стороны сетчатки и теряли способность в темноте точно переводить глаза на заученное угловое расстояние. На рис. 1 дан пример записи положения глаз такого больного при попытках сохранить фиксацию в темноте. При выключении света глаза больного отклонились от заданного положения и поэтому повторное включение света вызвало корректирующий скачок глаз к исходной точке. При этом у больных не было обнаружено первичных расстройств двигательного звена окуломоторной системы: у них не были нарушены ни произвольные движения глаз, ни фиксационные повороты их на светящуюся точку. Обнаруженные дефекты — расстройства регуляции взора были объяснены нарушениями чувствительного звена глазодвигательной системы. Исследования больных с верифицированным на операции поражением нижнетеменной или ограниченной теменно-височно-затылочной области коры мозга (Винарская, Кок, Леушина, Шкловский, 1963) подтвердили существование дефектов регуляции взора при данном поражении. Следовательно, указанная область коры мозга бесспорно ответственна за регуляцию взора.

Задача настоящей работы — выявление типа проекций регулирующей системы в коре нижнетеменной области и обсуждение возможных путей проекции.

МЕТОДИКА

Исследованы 38 больных с односторонним очаговым поражением нижнетеменной, теменно-височной или височно-теменно-затылочной области правого (10) и левого (28) полушарий мозга, имеющих нарушения пространственного восприятия. У всех этих больных имелись указанные выше дефекты регуляции взора. Контролем служили больные с очаговыми поражениями мозга без поражения области (16 человек) и здоровые испытуемые (3 человека).

Регистрация движений глаз проводилась электроокулографически. Для проверки способности контролировать положение глаз в темноте использовались следующие приемы. Испытуемый получал задание: 1) фиксировать светящуюся точку, которая располагалась прямо, справа или слева (15 и 30°), а затем сохранять фиксацию в пол-

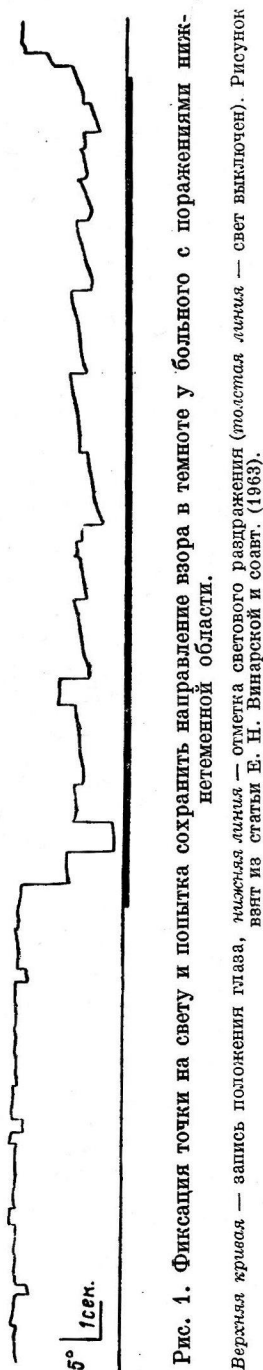


Рис. 1. Фиксация точки на свету и попытка сохранить направление взора в темноте у больного с поражениями нижнетеменной области.

Верхняя кривая — запись положения глаза, нижняя линия — отметка светового раздражения (толстая линия — свет выключен). Рисунок взят из статьи Е. П. Винарской и соавт. (1963).

ной темноте после выключения источника света; 2) после некоторой тренировки поворотов глаз от одной светящейся точки до другой перевести взор в темноте на заученное угловое расстояние (15°). Для каждого испытуемого учитывалось число случаев правильного выполнения задания, число ошибочных смещений глаз вправо или влево. Считалось, что глаза отклонились от заданного направления, если их смещение было не менее 1.5° . Полученные результаты обрабатывались статистически по критериям χ^2 и t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальное исследование подтвердило, что указанные выше расстройства регуляции зрения — неустойчивость зрения и его отклонение в темноте возникают лишь при поражениях, захватывающих нижнетеменную дольку коры мозга. В табл. 1 приведены сводные данные о положении глаз в темноте у больных контрольной группы и здоровых испытуемых. У контрольных больных на 772 пробы отклонение глаз возникло лишь в 36 случаях (4.66%), т. е. так же, как это имеет место у здоровых испытуемых (3.3%) — различия статистически не значимы ($p \gg 0.1$).

Таблица 1
Положение глаз в темноте

Тесты исследования	Контрольные больные				Здоровые исследуемые			
	число отклонений глаз		без отклонений	общее число проб	число отклонений глаз		без отклонений	общее число проб
	вправо	влево			вправо	влево		
Сохранение фиксации точки расположенной:								
прямо	2	2	87	91	—	—	10	10
справа	2	6	135	143	—	—	11	11
слева	2	8	135	145	—	—	12	12
Повороты на заученный угол:								
вправо	5	3	195	203	1	1	20	22
влево	4	2	184	190	—	—	7	7
Итого	15 *	21 *	736	772	1	1	60	62

Выявилось, что неустойчивость зрения в темноте у основной группы больных не связана со случайными «скачками» глаз в разных направлениях вокруг точки фиксации. Смещение зрения имеет вполне закономерное направление, а именно: глаза отклоняются в сторону, противоположную очагу повреждения. В табл. 2 приведены сводные данные о направлении отклонения глаз у больных с поражениями левого или правого полушарий. При левосторонних поражениях из 604 случаев уплывания зрения 551 (91.2%) были вызваны смещением глаз вправо и только 53 (8.8%) — влево. При правосторонних поражениях картина обратная: из 166 случаев отклонения зрения 156 (93.9%) обусловлены уплыванием влево и лишь 10 (6.1%) — вправо. Как видно из приведенных цифр, в подавляющем большинстве случаев глаза отклоняются в сторону, противоположную очагу поражения.

Значительно реже при односторонних поражениях наблюдаются отклонения глаз и в ипсилатеральную к очагу повреждения сторону. Яв-

* Различия в частоте поворота направо и налево статистически не значимы ($0.5 > p > 0.1$).

Таблица 2

Положение глаз в темноте у больных с поражением левой и правой теменно-височно-затылочной области

Тесты исследований	Левая				Правая			
	число отклонений глаз		без отклонения	общее число проб	число отклонений глаз		без отклонения	общее число проб
	вправо	влево			вправо	влево		
Сохранение фиксации точки, расположенной:								
прямо	61	6	82	149	—	15	4	19
справа	74	7	102	183	1	26	6	33
слева	95	4	78	177	3	24	8	35
Повороты на заученный угол:								
вправо	173	19	153	345	3	59	21	83
влево	148	17	178	343	3	32	17	52
Всего	551	53	593	1197	10	156	56	222

ляются ли они случайными, как это встречается и у контрольных больных и у здоровых испытуемых, или они также обусловлены поражением?

Таблица 3

Отклонение глаз в темноте в сторону, ипсилатеральную очагу повреждения, у больных основной группы

Испытуемые	Число отклонений глаз в ипсилатеральную сторону (по всем тестам)	Общее число проб
Гор.	3	98
Шар.	2	40
Дм.	2	73
Вадк.	1	70
Мат.	—	32
Гр.	2	42
Ар.	3	83
Гриш.	3	109
Яг.	—	71
Горч.	2	141
Итого . . .	18	759

Если в группе контрольных больных на 772 пробы (табл. 1) пришлось 21 и 15 случайных отклонений глаз в одну сторону, то в основной группе (табл. 2) на 1197+222 пробы отклонение в ипсилатеральную сторону было в 53+10 случаях, что почти на грани случайных отклонений ($p=0.05$). Однако наша основная группа не является совершенно однородной как по массивности, так и по характеру повреждения. И в некоторых случаях, особенно при очаговых поражениях инфекционного происхождения, нельзя ручаться за отсутствие хотя бы незначительного повреждения в другом полушарии. Если из этой основной группы выделить более чистую, с четкими, но не грубыми симптомами нижнетеменного поражения, то у них (табл. 3) отклонение глаз в ипсилатеральную сторону оказывается чисто случайным ($0.25 > p > 0.05$).

Итак, у больных с односторонним нижнетеменным поражением в темноте возникает направленное отклонение глаз в сторону, контралатеральную очагу повреждения. Причем это отклонение наблюдается как при задании сохранять прежнюю фиксацию,

так и при поворотах на заданный угол.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В чем причина направленного отклонения взора в темноте? Можно было бы думать о «парезе взора» в одну сторону из-за дефекта двигательного звена окуломоторной системы и о сочетанном повороте глаз в про-

тивоположную.¹ Но такое предположение неправильно. Во-первых, взор отклоняется у наших больных только в темноте, что не может быть при моторных повреждениях. Во-вторых, у исследованных нами больных отклонение глаз было не в сторону очага, как у больных с корковым «парезом взора», а в противоположную сторону. И, наконец, это отклонение наблюдалось постоянно, независимо от срока, прошедшего после инсульта или операции, в то время как корковый «парез взора» обнаруживается лишь временно — в первые часы и дни после повреждения и, как правило, проявляется на фоне затемненного сознания (Cogan, 1956). Способность к нормальным, произвольным поворотам глаз у исследованных нами больных и сохранение фиксационного рефлекса (Кок, Леушина, 1959, 1962) исключают дефектность двигательного звена окуломоторной системы.

Феномен направленного отклонения взора в темноте от заданной точки может быть исчерпывающе объяснен односторонним дефектом чувствительного контролирующего звена глазодвигательной системы, вследствие которого в темноте возникает постоянная недооценка величины поворота глаз в одну сторону. Для компенсации этого дефекта больной, стремясь сохранить заданное положение, должен дополнительно переместить взор в сторону сниженной сигнализации. В результате возникает отклонение взора всегда в одну сторону, независимо от того, пытается ли больной удержать глаза прямо или в боковых положениях — правом или левом. Аналогичным образом при поворотах глаз на заученное угловое расстояние больной для компенсации одностороннего чувствительного дефекта неизбежно должен сделать чрезмерно большой поворот в темноте в сторону сниженной импульсации и слишком малый — в другую. Опять-таки возникает отклонение взора от заданного направления всегда в одну сторону, независимо от того, пытается ли больной повернуть глаза направо или налево. На свету при дополнительной афферентации со стороны сетчатки этот чувствительный дефект компенсируется.

Если принять, что повреждение уменьшает приток сведений о положении глаз, наши экспериментально-клинические данные говорят о контралатеральном корковом представительстве чувствительной системы, контролирующей движение и направление взора.

Полученные данные о типе проекции нам кажутся интересными в связи с организацией зрительной системы. Предположим, что световой стимул появился в левой части поля зрения (рис. 2). Возбуждение из соответствующих половин сетчаток поступит в затылочную область контралатераль-

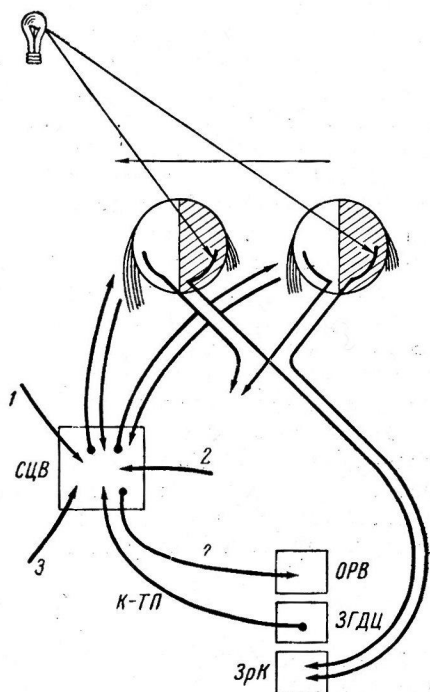


Рис. 2. Схема поворота глаз на свет и афферентного контроля этого поворота.

ЗРК — зрительная кора (17-е поле); ЗГДЦ — затылочный глазодвигательный центр (18—19-е поля); ОРВ — область регуляции взора (39-е поле, 40-е ?); СЦВ — стволовой центр взора; К-ТП — кортикальный пучок; ? — предполагаемое чувствительное звено глазодвигательной системы, 1, 2, 3 — афферентная сигнализация от вестибулярной системы, от шейных мышц и пр.

¹ Как известно, содружественное отклонение глаз наблюдается не только при стволовых моторных поражениях (глаза отклоняются в сторону, противоположную очагу), но и при некоторых полушарных (взор направлен в сторону очага).

ного, правого полушария и, переключившись здесь на затылочный глазодвигательный центр, вызовет рефлекторный поворот глаз налево, переводя тем самым раздражение в центр ясного видения. Сведения о повороте глаз налево, по нашим данным, также придут в правое полушарие, в область, непосредственно примыкающую к затылочной доле. Таким образом, корковые области, организующие фиксационный рефлекс (принимающие сообщения о зрительном раздражении, вызывающие соответствующий поворот глаз, и оценивающие это движение глаз) находятся в одном и том же полушарии в непосредственной близости друг к другу. Это вполне соответствует общему принципу топографической близости систем, связанных функционально.

Мы не беремся сейчас ответить на вопрос, какова природа чувствительной, контролирующей положение глаз системы, лежат ли в ее основе проприоцептивная сигнализация наружных глазных мышц или сообщения моторных глазодвигательных центров. Ограничимся лишь некоторыми соображениями о возможных путях этой афферентации.

Если контролирующая система базируется на сообщениях моторных центров, то источником таких посылок могут быть стволовые «центры взора» (а не отдельные глазодвигательные ядра), в частности *n. rapa-abducens* — центр содружественных горизонтальных движений глаз.¹ Поскольку к центрам взора притекают также возбуждения от вестибулярной системы, от шейных мышц и, возможно, проприоцептивные сигналы от глазных мышц (Fillenz, 1955), можно допустить, что нижнетеменная область, ответственная за регуляцию взора, является проекционной зоной сложной афферентации, интегрирующейся в стволовых образованиях контралатеральной стороны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для выявления типа проекции регулирующей системы в коре нижнетеменной области исследовалась способность сохранять направление взора и поворачивать глаза на определенный угол в темноте (при отсутствии зрительной афферентации) у 38 больных с односторонним повреждением нижнетеменной доли, имеющих дефекты регуляции взора.

Установлена четкая корреляция между направлением смещения взора в темноте и стороной повреждения мозга: глаза в темноте смещаются в сторону, противоположную очагу повреждения. Выявленные нарушения рассматриваются как дефект чувствительного звена глазодвигательной системы, а нижнетеменная область — как проекционная зона этой чувствительной системы с контралатеральным типом проекции. Предполагается, что источником афферентных сообщений для системы, регулирующей положение и движение взора, может служить «центр взора», расположенный в стволе контралатеральной стороны.

Подчеркивается однотипность проекции и топографическая близость корковых областей, участвующих в едином рефлекторном акте — фиксационном повороте глаз: области, принимающие сообщения о зрительном стимуле из соответствующих половин сетчаток, вызывающие поворот глаз в нужную сторону и оценивающие это движение, лежат в одном и том же полушарии в непосредственной близости друг к другу.

ЛИТЕРАТУРА

- Винарская Е. Н., Е. П. Кок, Л. И. Леушина, В. М. Шкловский, Журн. нейрохирург., № 1, 31, 1963.
Гельмгольц Г. О зрении. Изд. журн. «Научное обозрение», СПб., 1896.
Кок Е. П., Журн. невропатол. и психиатр., в. 9, 1121, 1957.

¹ Подчеркиваем, что мы исследовали движения глаз только в горизонтальной плоскости.

- Кок Е. П., Л. И. Леушина, Журн. невропатол. и психиатр., 59, в. 11, 1337, 1959; 62, в. 10, 1475, 1962.
- Преображенская Н. С., Изв. АПН РСФСР, в. 2, 109, 1945.
- Сеченов И. М. (1863), Избр. произв., I, М., 1952.
- Adh-el-Malek S., Journ. Anat., 72, 524, 1938.
- Apter J. T., Journ. Neurophysiol., 8, 123, 1945; 9, 73, 1946.
- Brindley G. S., P. A. Merton, Journ. Physiol., 153, № 1, 127, 1960.
- Cogan D. Neurology of the extrinsic muscles of the eye. Ch. Thomas, Springfield, Usa, 2nd edd., 1956.
- Cooper S., P. M. Daniel, D. Whitteridge, Journ. Physiol., 120, 471, 490, 514, 1953.
- Fillenz M., Journ. Physiol., 128, 182, 1955.
- Hecaen H., J. Ajuriaguerrade, Brain, 77, 373, 1954.
- Holmes G., Brit. med. Journ., 2, 193, 1919; p. II, 107, 1938.
- Hyde Y. E., R. C. Eason, Journ. Neurophysiol., 22, № 6, 666, 1959.
- Kestenbaum A. Clinical Methods of Neuro-Ophthalmologie Examination. Grune, Stratton, N. Y., 1946.
- Poetzl O. Die Aphasielehre vom Standpunkte der Klinischen Psychiatrie, I. Leipzig, 1928.
- Riddoch G., Brain, 58, 376, 1935.
- Sherrington C. S., Brain, 41, 332, 1918.
- Smith J. L., D. C. Cogan, Neurology, 10, № 2, 127, 1960.
- Whitteridge D. In: Handb. physiol., sect. 1, Neurophysiol., 2, 1089. Am. Physiol. Soc. Washington, D. C., 1959.

Поступило 13 III 1963

ROLE OF INFERIOR PARIETAL CEREBRAL REGION IN CONTROL OF GAZE

By *L. I. Leushina* and *E. P. Kok*

From the I. P. Pavlov Institute of Physiology, Leningrad and the N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow

ИЗМЕНЕНИЕ МИГАНИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ХОЛИН-
И АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР СТВОЛА МОЗГА

Н. А. Хараузов

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины
АМН СССР, Ленинград

Мигательный рефлекс возникает, как известно, при раздражении чувствительных нервных окончаний тройничного нерва и раздражении зрительного нерва. Возникший при раздражении импульс попадает в центры, расположенные в стволовом отделе мозга, где через соответствующие центральные образования, расположенные также в стволе мозга, импульс передается по глазодвигательному и лицевому нервам к соответствующим мышцам, обеспечивающим смыкание и размыкание век, т. е. мигание. Его физиологическое значение связывает с защитой глаза от попадания посторонних частиц и равномерным увлажнением роговой оболочки глаза.

При изучении влияния *M*-холиномиметического вещества — ареколина, широко используемого для получения периферических и центральных *M*-холиномиметических эффектов (Архагельский, 1899; Dixon, 1924; Голяховский, 1948; Паньшина, 1951, 1952; Хараузов, 1954; Голиков и Разумова, 1960), мы обратили внимание на то, что наряду с отмеченными ранее явлениями (тремор, слюнотечение и т. д.) при этом имеет место изменение мигания (Хараузов, 1954).

Изменение мигания, а именно резкое учащение его, может наступать у голубей раньше, чем другие симптомы (рис. 1, а).

В последующих исследованиях (Хараузов, 1957, 1958, 1959) нами было установлено, что сходное учащение мигания после введения ареколина наступает у морских свинок, кур, овец и обезьян, тогда как у кроликов, зайцев, мышей, крыс, кошек, собак и грачей имеет место не учащение мигания, а длительная (до 40 мин. и более) его остановка (рис. 2). При этом роговичный рефлекс, хотя и резко ослабленный, сохраняется.

Анализ установленного нами феномена, названного вначале «ареколиновой гиперкинез» (Хараузов, 1957), показал, что учащение мигания у голубей сохраняется после кокаинизации глаза, т. е. после выключения чувствительных нервных окончаний тройничного нерва; оно сохраняется также после выключения раздражений зрительного нерва путем нарушения прозрачных сред глаза введением в глазное яблоко спирта или ляписа. Учащение мигания сохраняется также и после удаления полушарий головного мозга. При этеризации голубей учащения мигания не удается получить лишь в том случае, если этеризация доводится до исчезновения роговичного рефлекса, т. е. при наступлении полного наркоза.

Не изменяется мигание у голубей после введения никотина, а также прозерина, вещества, как известно, вызывающего фибриллярные мышечные подергивания.

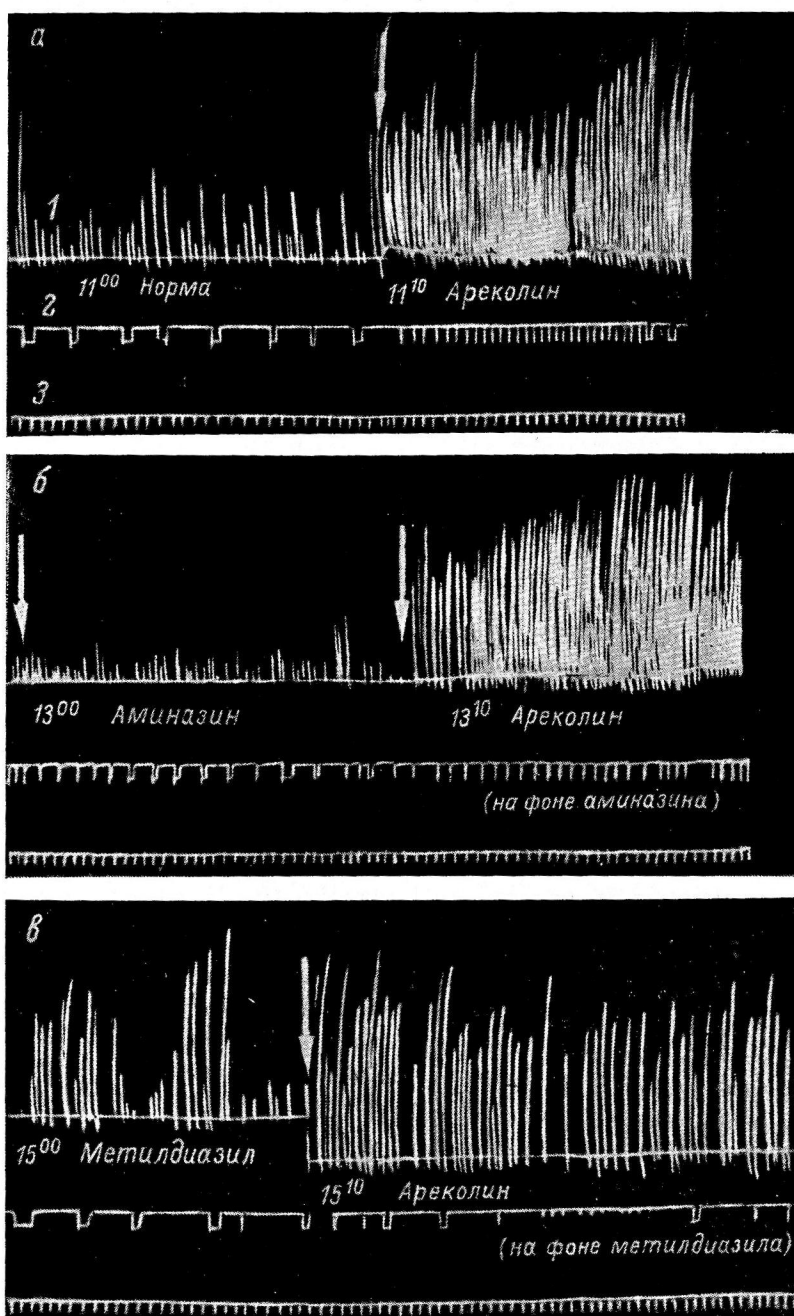


Рис. 1. Кимографическая запись изменений миганий у голубя.

1 — регистрация движений верхнего века; 2 — автоматический счетчик числа миганий; 3 — отметка времени (5 сек.). а — изменение (учащение) мигания у голубя после подкожного введения 1 мг/кг бромистоводородного ареколина; б — сохранение реакции на ареколин (1 мг/кг) после подкожного введения аминазина (10 мг/кг); в — подавление метилдиазолом (1 мг/кг) реакции со стороны мигания на ареколин. Стрелки — момент введения веществ.

Проведение указанного анализа убедило нас в том, что изменение мигания связано с воздействием ареколина на центральное звено мигательного рефлекса. Так как ареколин является типичным *M*-холиномиметическим веществом, то обоснованным является заключение, что возникающие при его действии изменения мигания вызваны его раздражающим действием на холинергические структуры ствола мозга.

Аминазин в дозе 10 мг/кг не влияет на изменения мигания, вызываемые ареколином (рис. 1, б). Воздействие холинолитиками ослабляет или устраняет ареколиновый феномен на мигании, так же как и все другие явления ареколиновой интоксикации (рис. 1, в и 2).

Болгарскими исследователями (Русинов и Атанасова-Шопова, 1961; Николев, Русинов и Атанасова-Шопова, 1962) аналогичные нашим данные получены при введении голубям треморина [1,4 дипиридилин-1-

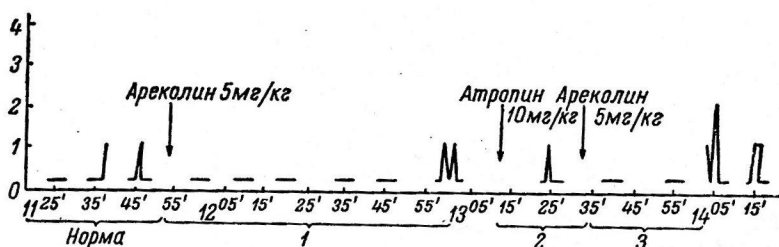


Рис. 2. Графическое изображение подсчета миганий у кролика.

По оси ординат — число миганий в 1 мин.; по оси абсцисс — время подсчета миганий; черточки — отсутствие миганий в течение 5 мин. 1 — показана длительная остановка мигания после первоначального введения ареколина; 3 — выраженное укорочение времени остановки на повторное введение ареколина после предварительного введения (2) атропина. Стрелки — момент введения веществ.

бутин-2], вещества, в организме переходящего в окситреморин, являющийся выраженным *M*-холиномиметическим веществом.

При введении фенамина, вещества, как известно, влияющего на адренергические структуры организма и широко используемого как стимулятор деятельности ц. н. с. у морских свинок и голубей имеет место остановка мигания (рис. 3); при этом роговичный рефлекс не только сохранен, но получение его даже облегчено. Введение же фенамина кроликам и крысам наряду с картиной общего возбуждения дает выраженное учащение мигания (рис. 4).

Таким образом, по внешним эффектам, выявляющимся в установленных нами изменениях мигания, между холин- и адренергическими структурами ствола мозга складываются такие же взаимоотношения, какие имеют место в периферических холин- и адренергических структурах. При этом, если ареколиновый феномен подавляется холинолитиками, то фенаминовый подавляется аминазином (рис. 3) и веществом, известным в литературе под названием ИЭМ-366 (амид парааминофенилуксусной кислоты и бета-фенилизопропиламина), рис. 4 и 5.

По данным У Си-жуй и Байбекова (1961), вещество это оказывает действие, свойственное транквилизаторам, и противодействует влиянию фенамина.

Изложенные нами материалы указывают на неправильность ранее данного наименования изменениям мигания, наступающим после введения ареколина, — «ареколиновый гиперкинез» (Хараузов, 1954, 1957). Правильнее называть установленные нами изменения мигания после введения ареколина «ареколиновый феномен». При этом «ареколиновый феномен», выражающийся в учащении мигания, для краткости целесообразно обозначать как «Ау-феномен», ареколиновую же остановку мигания как «Ао-феномен».

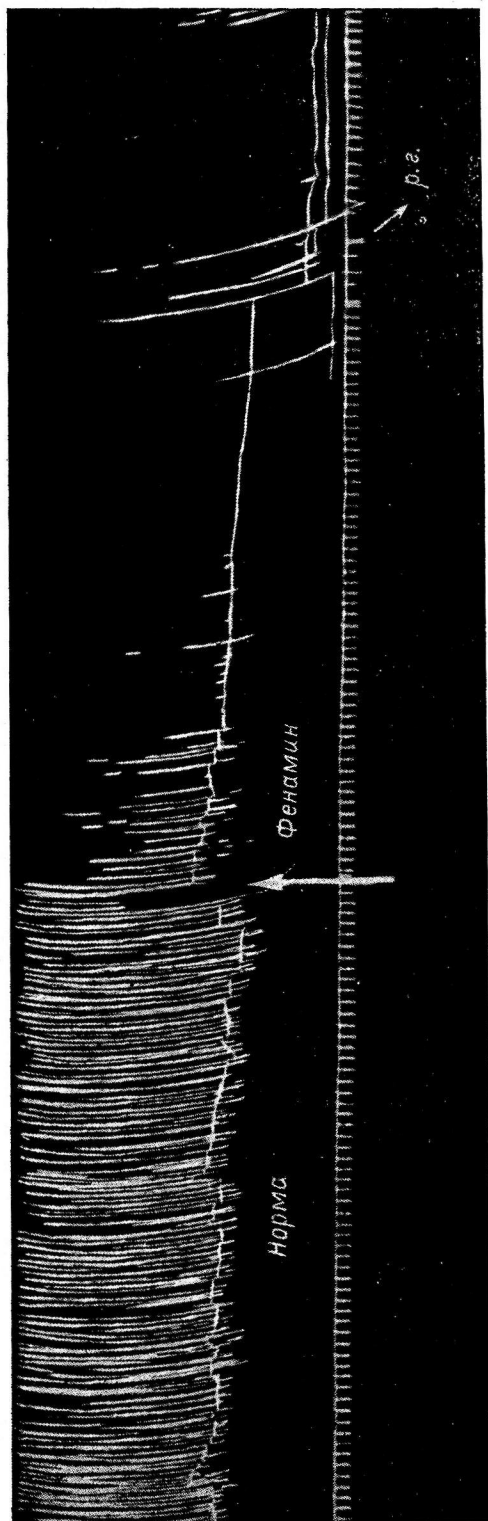


Рис. 3. Кимографическая запись изменений миганий у голубя.

Сверху вниз: запись миганий; отметка времени (5 сек.). Слева — запись мигания в норме; справа — остановка миганий после введения 10 мг/кг фенамина (стрелка вверх). Стрелка вниз — реакция на прикосновение к роговице глаза. р. г. — роговичный рефлекс.

Соответственно, фенаминовое учащение мигания целесообразно обозначать как «Фу-феномен», а фенаминовую остановку мигания как «Фо-феномен».

Полученные нами данные показывают сравнительно простую возможность учета функционального состояния холин- и адренергических структур ствола мозга по изменению мигания.

Изменения мигания, наступающие при воздействии разных веществ на холин- и адренергические структуры ствола мозга, выявляют взаимо-

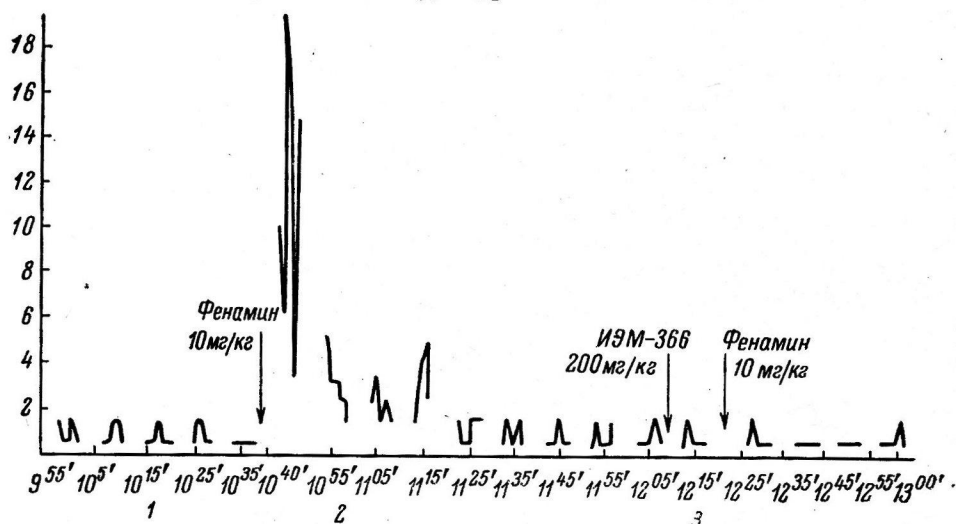


Рис. 4. Графическое изображение изменений миганий у крысы после подкожного введения фенамина.

1 — количество миганий в норме; 2 — учащение миганий после подкожного введения фенамина; 3 — подавление реакции на фенотанин веществом ИЭМ-366. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

отношения, сходные с теми, которые имеют место при воздействии этих веществ на периферические холин- и адренергические структуры.

Полученные данные подтверждают ту точку зрения, что холинергические системы среднего мозга являются преимущественно М-холино-реактивными системами (Ильченко, Островская, 1962).

Установленная нами связь мигания с холин- и адренергическими структурами ствола мозга указывает на возможность изучения состояния холин- и адренергических структур ствола мозга при помощи регистрации изменения мигания.

ВЫВОДЫ

1. Установлена простая возможность учета функционального состояния холин- и адренергических структур ствола мозга.

2. Показана связь изменения мигания с состоянием холин- и адренергических структур ствола мозга, выявляющаяся в феноменах ареколинового учащения мигания, обозначаемого «Ау-феномен», ареколиновой остановки мигания, обозначаемой «Ао-феномен». Соответствующие изменения мигания, наступающие после введения феномена, обозначены: фенаминовое учащение мигания как «Фу-феномен», фенаминовая остановка мигания — «Фо-феномен».

3. Установлены видовые различия в реакциях холинергических и адренергических структур ствола мозга.

4. Установлена возможность подавления ареколинового феномена холиномитиками и фенаминового аминазином и ИЭМ-366 (амид параамино-фенилуксусной кислоты и бета-фенилизопропиламина).

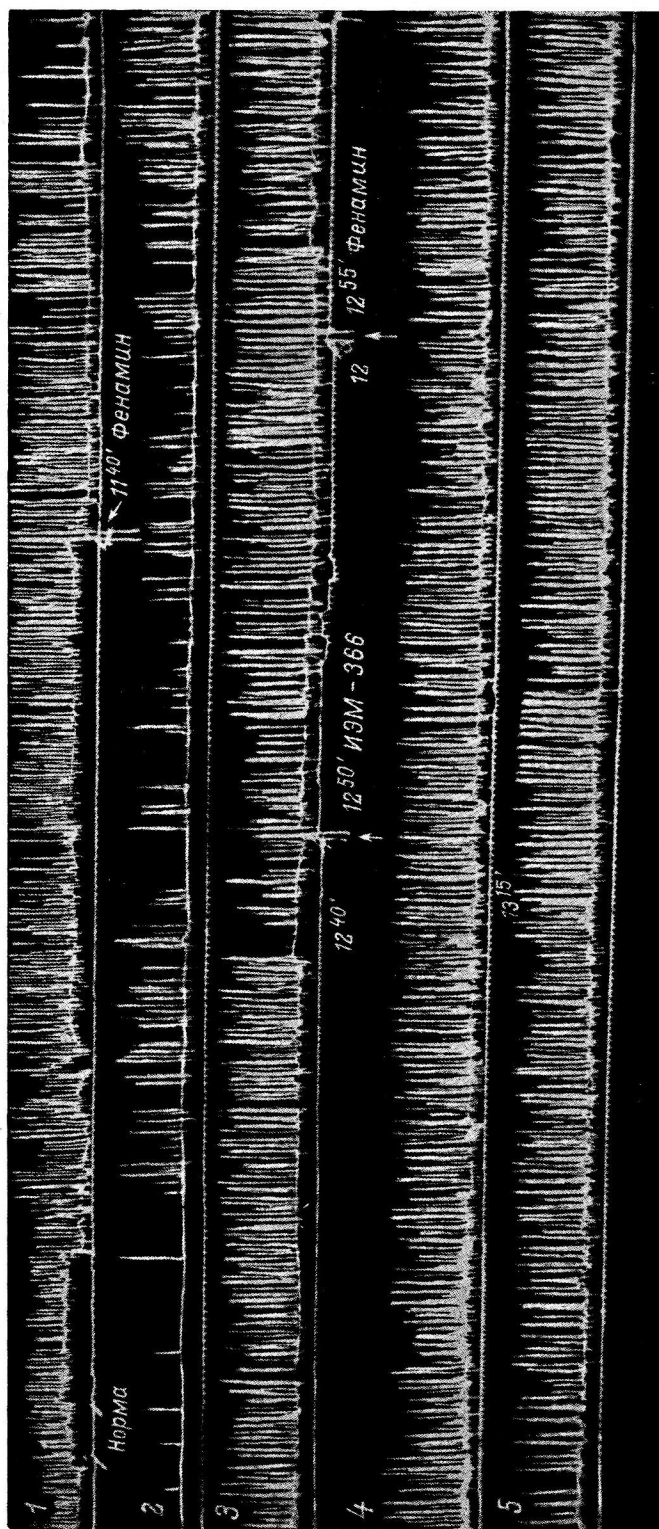


Рис. 5. Кимографическая запись изменения миганий у голубя.

1 — норма и введение фенамина (10 мг/кг); 2 — остановка мигания после введения фенамина; 3 — запись миганий после введения ИЭМ-366 (100 мг/кг); 4, 5 — отсутствие остановки миганий при последующем введении фенамина (10 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

- Архангельский В. Ф. Материалы к фармакологии бромистого ареколина (*Arecolinum hydrobromicum*). Дисс. Томск, 1899.
- Голиков С. Н., М. А. Разумова, Матер. VIII Всесоюз. конфер. фармаколог., Тез. докл., Тбилиси, 1960.
- Голяховский Н. В., Фармаколог. и токсиколог., 11, в. 1, 8, 1948.
- Ильюченко Р. Ю., Р. У. Островская, Фармаколог. и токсиколог., 25, в. 5, 643, 1963.
- Николов П., К. Русинов, С. Атанасова - Шопова, Изв. на Институте по физиология, 5, 251, Българска Академия на науките, София, 1962.
- Паньшина Л. Н., Фармаколог. и токсиколог., 14, в. 2, 45, 1951; 15, в. 2, 59, 1952.
- Русинов К., С. Атанасова - Шопова, Списание на Българската Академия на науките, 14, № 7, 767, 1961.
- Уси-жуй, Э. К. Байбеков, Фармаколог. и токсиколог., 24, в. 1, 22, 1961.
- Хараузов Н. А. Фармакотерапия гиперкинезов центрального происхождения (метод и пути изыскания веществ, пригодных для лечения больных с явлениями паркинсонизма). Дисс. Л., 1954; Ежегодник ИЭМ АНМ СССР, 260, Л., 1957; Ежегодник ИЭМ АМН СССР, 157, Л., 1958.
- Kharauzov N. A., XXI Internac. Congr. physiol. Sciences. Abstracts of Communic. Buenos Aires, 1959.
- Dixon W. E., Handbuch exper. Pharmacolog., herausgegeben von A. Heffter, 2, 2, 650, 1924.
- Herz A., N. Schmidebergs, Arch. exper. Patholog. u. Pharmacolog., 242, № 5, 414, 1962.

Поступило 16 III 1963

CHANGES IN BLINKING RATE AS SIGN OF FUNCTIONAL STATE OF BRAIN STEM CHOLINE- AND ADRENERGIC STRUCTURES

By N. A. Kharauzov

From the Department of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine, Leningrad

ОБ УСЛОВИЯХ ПОЯВЛЕНИЯ НА ЭЭГ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ВЕРЕТЕНООБРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ

А. М. Гурвич

Лаборатория экспериментальной физиологии по оживлению организма АМН СССР,
Москва

Исследованиями, проведенными в течение последних двух-трех десятилетий, установлены основные этапы изменений фоновой электрической активности, вызванных потенциалов, а также активности отдельных нейронов коры и сетевидной формации среднего мозга в условиях прогрессирующей гипоксии или ишемии мозга и при последующем восстановлении нормального газообмена и кровообращения (Gastaut, Meyer, 1961). Большая часть работ была выполнена при относительно коротких сроках кислородного голодания или ишемии мозга и при регистрации главным образом электрической активности коры. Оказалось, что даже в этих условиях восстановление ЭЭГ идет несколько иначе, чем ее угасание. При этом нарушение зеркального характера восстановления касается прежде всего состояния стволовых образований (Gänshirt, Dransfeldt, Zylka, 1952; Hugelin, Bonvallet, Dell, 1959; Baumgartner, Creutzfeldt, Jung, 1961).

Восстановление электрической активности мозга после больших сроков аноксии или ишемии было изучено значительно меньше. Однако несколько авторов (Cate, Horsten, 1952; Hirsch а. о., 1957) обратили внимание, что при оживлении после удлинённых сроков прекращения циркуляции на ЭЭГ появляются веретена колебаний с частотой около 10 в 1 сек., не подвергнув это явление специальному анализу. Ван Харре-вельд (Harreveld, 1947) в опытах с длительной аноксией мозга кошек отметил появление в восстановительном периоде активности 12—16 в 1 сек. (крайние пределы — от 9 до 24), выраженной главным образом в монополярных отведениях, и высказал предположение о ее подкорковом генезе. Эта активность имела синусоидальную форму и была одним из первых проявлений восстанавливающейся активности мозга.

В наших исследованиях на собаках, оживленных после клинической смерти разной длительности (Гурвич, 1958, 1960), также было описано появление на корковой ЭЭГ веретен колебаний с частотой 7—14 (чаще 9—11) в 1 сек., имевших синусоидальную форму. Максимальная амплитуда при эпидуральном положении электродов обычно 20—50 мкв. Веретена появлялись на ранних этапах восстановления (в пределах 30 мин. после возобновления циркуляции, т. е. в период вскоре после восстановления роговичных рефлексов) и обращали на себя внимание своей связью с длительностью ишемии головного мозга (они наблюдались лишь в случае, если полное прекращение кровообращения превышало 4 мин. — при умирании от кровопотери и 8 мин. — при фибрилляции сердца).

Целью настоящей работы являлось определение условий появления веретен и области мозга, генерирующей их, исследование зависимости веретен от влияний так называемых «неспецифических» систем мозга и от воздействия наркотических веществ, а также уточнение их прогностического значения для восстановления функций ц. н. с.

МЕТОДИКА

Работа охватывает материал, полученный в опытах на 80 собаках весом 10—14 кг. В хронических опытах операция вживления электродов проводилась под нембуталовым наркозом за 7—10 дней до основного эксперимента. В острых опытах предварительная операция проводилась перед экспериментом под флюотановым наркозом. Во время операции удалялись височные мышцы, в различных областях коры укреплялись эпидуральные электроды и с помощью стереотаксического аппарата системы Р. М. Мещерского (СТМ-2) по расчетам, сделанным с помощью атласа Лима с сотр. (Lim a. o., 1960), в различные ядра мозга вводились стальные электроды, покрытые полистиролом или стеклом, одиночные или спаренные — для биполярной регистрации «Индиферентный» электрод укреплялся в кости лобной пазухи. Через 30—60 мин. после прекращения наркоза собака обезживалась диплацином (3 мг/кг) или листононом (4 мг/кг) и переводилась на искусственное дыхание от аппаратов ДП-1 или RPR. В хронических опытах провода от электродов выводились через кожу шеи наружу.

В части опытов умирание вызывалось обескровливанием из бедренной артерии, в другой части — приложением на сердце переменного тока напряжением 2—4 в, который вызвал фибрилляцию. Оживление производилось в первом случае с помощью артериального нагнетания крови с адреналином и искусственного дыхания, во втором — с помощью прямого массажа сердца, артериального нагнетания крови с адреналином, искусственного дыхания и электрической дефибрилляции. Длительность полного прекращения кровообращения в первом случае колебалась от 0 до 10 мин., во втором — от 3 до 12 мин.¹

Регистрация электрической активности производилась на пятнадцатиканальном электроэнцефалографе фирмы «Альвар», раздражение сетевидной формации среднего мозга осуществлялось от стимулятора «Нейровар» импульсами 0.5 мсек., 2—15 в (обычно, 3—6 в) с частотой 300 импульсов в 1 сек. в течение 1—3 сек. После опыта положение электродов маркировалось берлинской лазурью и контролировалось гистологически.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участие коры в генерации веретен. Отмеченная уже в первых, ранее опубликованных опытах преимущественная выраженность веретен в монополярных отведениях была подтверждена и во всех дальнейших экспериментах: при любом виде биполярной регистрации как с малым, так и с большим (затылочная — лобная область) межэлектродным расстоянием веретена либо отсутствовали, либо имели значительно меньшую амплитуду, чем при отведении монополярном. Постоянной картины их преимущественной выраженности в той или иной области коры обнаружено не было.

С целью определения участия или неучастия коры в генерации веретен были поставлены опыты со стрихнизацией одного из участков коры и с ее удалением.

В первом варианте опытов (3 опыта) производилось обширное удаление конвекситальной коры одного из полушарий. Сопоставление выраженности веретен в монополярных и различных биполярных отведениях показало отсутствие сколько-нибудь существенных различий амплитуд этой активности в областях с нормальной и поврежденной корой.

В другом варианте опытов один из участков коры размером 15×15 мм в теменно-височной области удалялся электрокаутером, на другой участок — в теменно-затылочной области того же полушария накладывалась бумажка 2×2 мм, смоченная 0.1%-м раствором азотнокислого стрихнина. Способ коммутации виден на рис. 1. При этом оказалось, что стрихнизированная, нормальная и поврежденная области полушария по ха-

¹ Опыты с оживлением после 12-минутной фибрилляции ставились совместно с Л. Г. Шикуновой.

рактору исходной (до умирания) фоновой активности различались между собой адекватно своему состоянию. Появившиеся при восстановлении после клинической смерти веретена были выражены в трех сравниваемых точках одинаково, а при отведении между стрихнизированной и поврежденной областями коры разности потенциалов по веретенам не обнару-

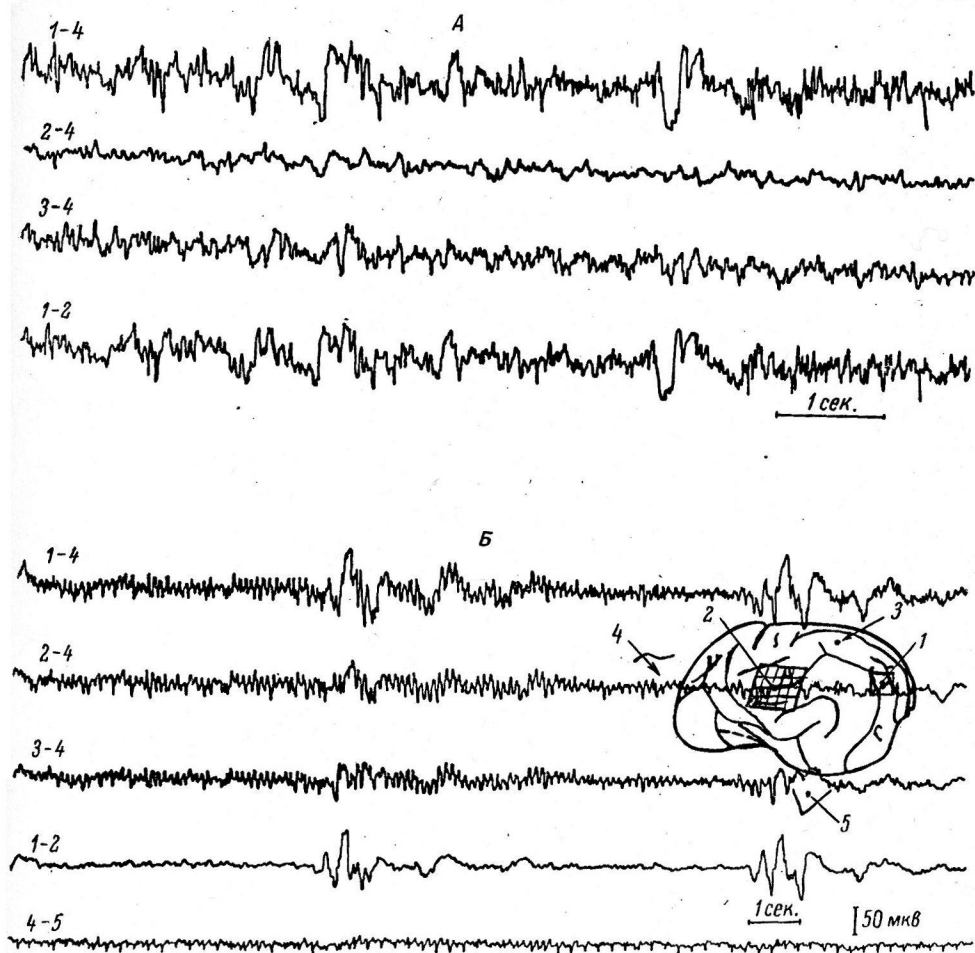


Рис. 1. Независимость степени выраженности веретен от функционального состояния коры.

А — ЭЭГ в области стрихнизированной (0.1%-й раствор strychninintr. электрод 1), разрушенной (2) и нормальной (3) коры — до кровопускания. Б — 79-я мин. восстановления после 6 мин. клинической смерти. Веретена выражены в трех сравниваемых областях одинаково. Цифры у начала кривых обозначают способ коммутации электродов, расположение которых обозначено на схеме (электрод 4 в области кости лобной пазухи, электрод 5 — в коже уха).

живалось, хотя имело место четкое различие этих областей по другим видам активности.

Описанные эксперименты приводят к заключению, что кора в генезе веретен участия не принимает, представляя собой для этой активности лишь часть объемного проводника.

Область генерации веретен в подкорковых образованиях мозга. При отведении электрической активности одновременно от ряда подкорковых образований, а именно: n. amygdaloidus, n. caudatus, putamen, pallidum, n. VPL, n. centralis medialis, hypothalamus, area septalis, formatio reticularis mesencephali, а также от области гиппокампа и от различных отделов новой коры оказалось, что они могут быть в той или иной степени зарегистрированы от всех указан-

ных образований, однако отчетливо максимальную выраженность они имеют только в области п. amygdaloides. При своей максимальной выраженности в области п. amygdaloides веретена достигают 300—400 мкв в острых опытах (рис. 2, А), 1—2 мв — при живлении электродов за 7—10 дней до опыта (рис. 2, Б). Поверхность коры по степени выраженности веретен занимает последнее место. Среди прочих подкорковых образований постоянного распределения амплитуд веретен пока установить не удалось. Можно лишь утверждать, что их выраженность здесь всегда меньше, чем в области п. amygdaloides, и больше, чем на поверхности коры. Поэтому в дальнейшем мы их будем условно называть веретенами миндалевидного ядра (ВМЯ).

В областях, непосредственно прилегающих к п. amygdaloides, например в области гиппокампа, ВМЯ имеют весьма значительную выраженность. В некоторых опытах они почти не иррадируют на области, выходящие за пределы системы миндалины—гиппокампа. В случаях более тяжелой ишемии мозга можно наблюдать асимметрию ВМЯ в двух пп. amygdaloides. Эта асимметрия касается как времени появления (зарегистрирована задержка в появлении ВМЯ с одной из сторон на 35 мин.), так и амплитуды.

ВМЯ и функциональное состояние мозга. Как было отмечено выше, основным условием появления ВМЯ является достаточная глубина перенесенной животными ишемии. Дальнейшие эксперименты, однако, показали, что ВМЯ могут возникнуть и при восстановлении после кратковременных, но повторных ишемий или асфиксий мозга. При этом каждый из гипоксических эпизодов может и не приводить к развитию клинической смерти, и при восстановлении может иметь место быстрая видимая нормализация активности коры. Однако в области п. amygdaloides после 2—3 оживлений выявляются веретена рассматриваемого типа, причем они тем более выражены, чем большее число гипоксических эпизодов предшествовало соответствующему восстановлению. В определенных условиях, при значительном числе эпизодов гипоксии, ВМЯ могут возникнуть даже в ходе кровопотери, чего никогда не бывает при умирании, первом из серии (рис. 3).

Появление ВМЯ зависит не только от тяжести перенесенной аноксии, но и от наркотического фона. Воздействие на мозг наркотическими веществами оказывало различное действие на ВМЯ в зависимости от характера наркотика. Так, ингаляция флуотана и эфира приводила к их резкому усилению (возрастание амплитуды, удлинение веретен), которое наступало через 10—20 сек. после начала ингаляции и удерживалось вплоть до угнетения рефлексов. Барбитураты — тиопентал натрия (50—60 мг) и байтинал (50 мг — на животное) столь же быстро и полно угнетали ВМЯ.

Среди показателей функционального состояния мозга при возникновении ВМЯ следует отметить потенциалы судорожного характера, появляющиеся также в п. amygdaloides и часто сопровождающие ВМЯ. Обычно — это единичные разряды с первой спайкообразной негативной фазой и второй медленной позитивной волной. Как можно видеть на рис. 4, потенциалы судорожного типа появляются до ВМЯ. Позднее к этим потенциалам в последствии начинают присоединяться прогрессивно усиливающиеся ВМЯ. В ходе восстановления при угашении судорожных потенциалов и усилении самих ВМЯ происходит их постепенное разобщение и каждая из этих форм активности начинает следовать, по видимому, независимо одна от другой. При оживлении в условиях хронического эксперимента после 12-минутной фибрилляции ВМЯ достигают амплитуды 1—2 мв, сливаясь в непрерывную активность, сохраняющуюся десятки минут и имеющую безусловно конвульсивный характер (рис. 2, Б).

Одним из наиболее постоянных факторов, определяющих появление ВМЯ, является влияние дыхательного центра: на первых этапах развития ВМЯ в большом числе опытов (40) они подчиняются ритму дыхательного

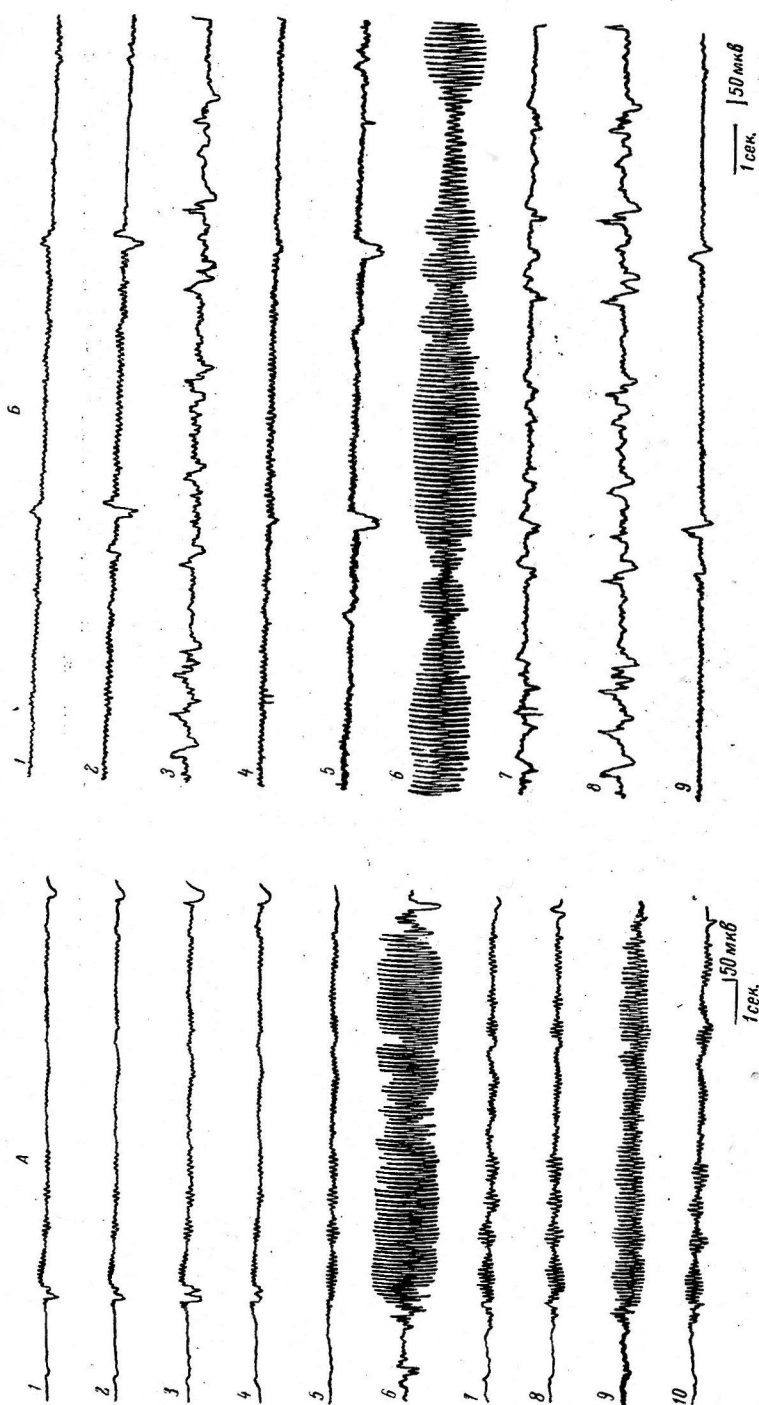


Рис. 2. Распределение веретен между корой и рядом подкорковых образований (монополярная регистрация).

А — 36-я мин. восстановления после 9 мин. фибрилляции сердца. Каналы: 1 — теменная кора; 2 — теменная кора; 3 — височная кора; 4 — двигательная кора; 5 — п. caudatus; 6 — п. caudatus; 7 — п. caudatus; 8 — п. caudatus; 9 — п. caudatus; 10 — лобная пазуха — левое ухо; Б — 27-я мин. восстановления после 42 мин. фибрилляции сердца собаки, оперированной за 10 дней до опыта. 1 — лобная пазуха — левое ухо; 2 — височная кора; 3 — височная кора; 4 — двигательная кора; 5 — п. caudatus; 6 — п. caudatus; 7 — височная кора; 8 — височная — двигательная кора; 9 — п. caudatus; 10 — п. caudatus. Масштаб усиления — 0.5 мВ для п. caudatus, 25 мВ — для всех остальных отделений. Масштаб времени — 1 сек.

центра (рис. 5, А), который в этот период еще продуцирует усиленную инспирацию. В более позднем периоде, когда происходит нормализация дыхания и постепенное угасание ВМЯ, вспышки ВМЯ возникают в связи

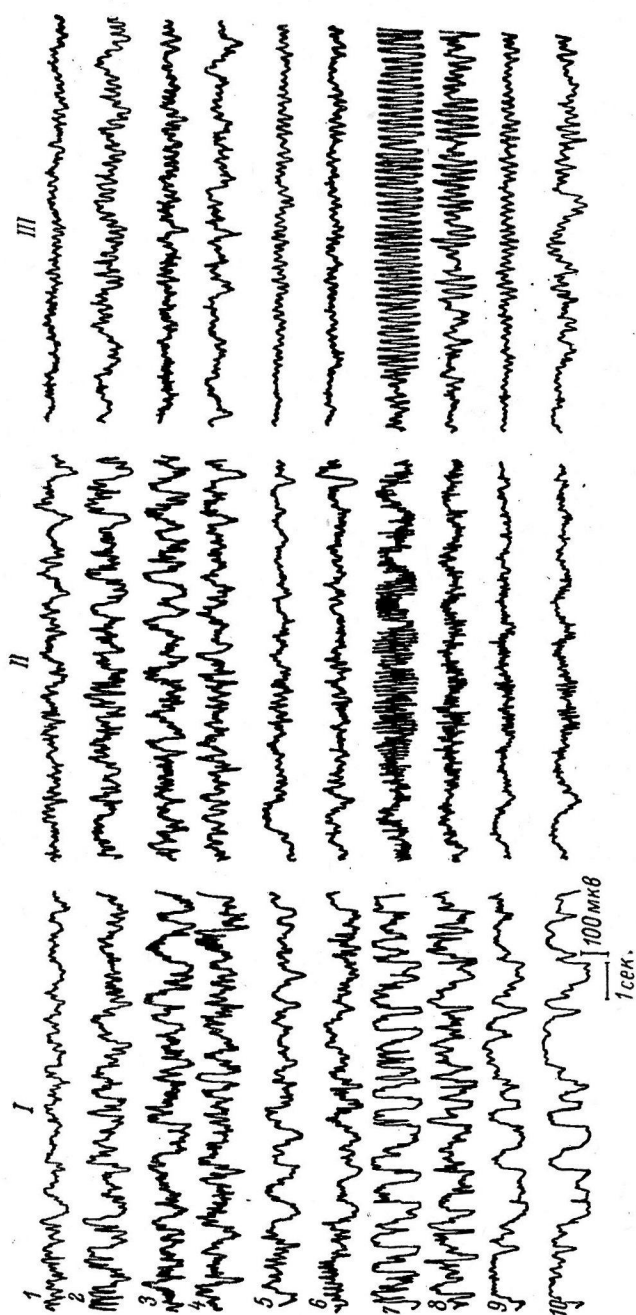


Рис. 3. Появление веретен миндалевидного ядра (ВМЯ) при восстановлении после ряда повторных эпизодов кратковременной гипоксии и на фоне повторного умирания.

I — 3-я мин. восстановления после одной кровопотери длительностью 16 мин., проведенной по развитию агонии (1-й гипоксический эпизод); II — 3-я мин. восстановления после 16 мин. кровопотери, 13 мин. асфиксии (2-й гипоксический эпизод) и 11 мин. кровопотери (3-й гипоксический эпизод), проведенных в течение 1,5 часа; III — 6-я мин. асфиксии (4-й гипоксический эпизод), вызванной через 30 мин. после 3-го гипоксического эпизода. I и 2 — правый и левый пп. саудатус; 3 и 4 — правая и левая височная область коры; 5 и 6 — правый и левый пп. саудатус; 7 и 8 — правый и левый пп. апудатус; 9 и 10 — правый и левый пп. сенгаллис lateralis.

с редкими усиленными вставочными вдохами. Однако в ряде опытов влияния дыхательного центра не определяется. Обычно это опыты, в которых ВМЯ выражены особенно сильно и длительность их превосходит интервал между двумя дыхательными циклами.

Можно было предположить, что дыхательный центр оказывает влияние на активность п. amygdaloidus через сетевидную формацию среднего

мозга. Раздражение этого образования тогда должно было бы сказаться на исследуемой активности. Действительно, электрическим раздражением сетевидной формации среднего мозга можно было вызвать вспышку ВМЯ (рис. 5, Б), более выраженную на стороне раздражения. Барбитураты угнетали ВМЯ, связанные с этим раздражением.

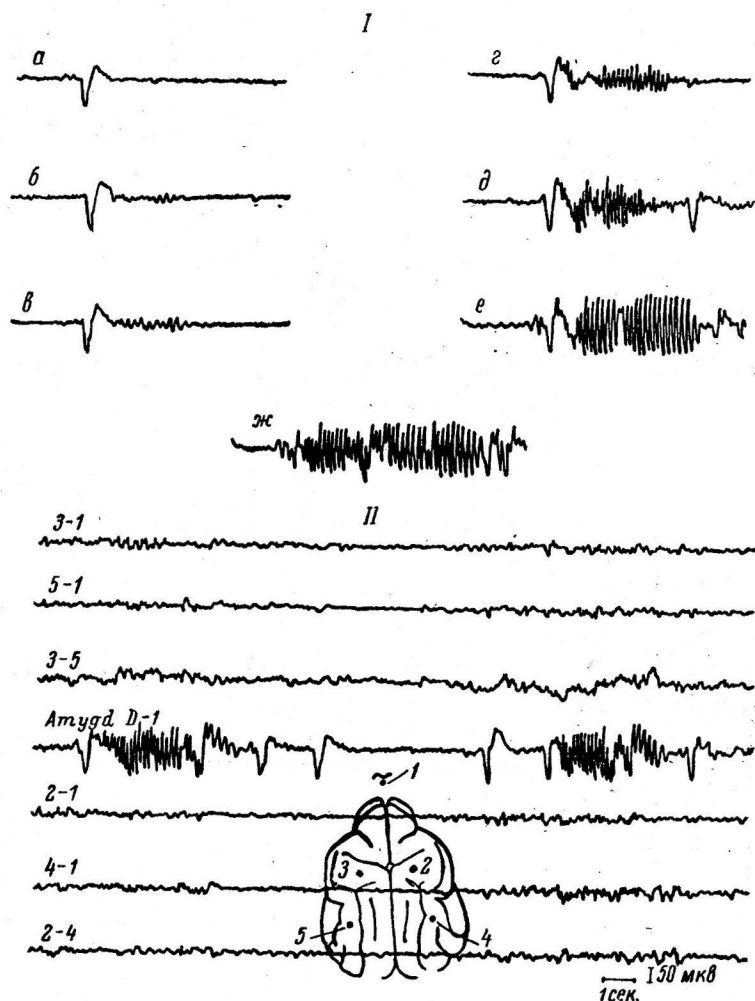


Рис. 4. Эволюция связи ВМЯ со спайковидными судорожными разрядами.

I — этапы эволюции явления в обл. п. amygdaloidus после 10-минутной фибрилляции сердца: а — 30-я мин. восстановления, б — 34-я мин., в — через 25 сек. после б; г — 37-я мин., д — 41-я мин., е — 45-я мин., ж — 47-я мин. восстановления. II — общий ЭЭГ в момент, соответствующий записи д. Цифры в левой части кривых на II обозначают способ коммутации электродов, расположение которых указано на схеме поверхности мозга.

Значения ВМЯ для прогноза восстановления ц. н. с. Факт появления ВМЯ после однократной удлиненной клинической смерти достаточен для того, чтобы сделать предположение об их прогностическом значении. Сопоставление хронических опытов с различными результатами восстановления ц. н. с. по признаку наличия или отсутствия ВМЯ привело к следующим результатам: из 31 опыта, где ВМЯ имели место в отведениях ЭЭГ от коры, в 24 собаки погибли при тяжелых нарушениях деятельности ц. н. с. Из 24 опытов, где ВМЯ при восстановлении отсутствовали, в 21 наступило полное восстановление ($p < 0.01$).

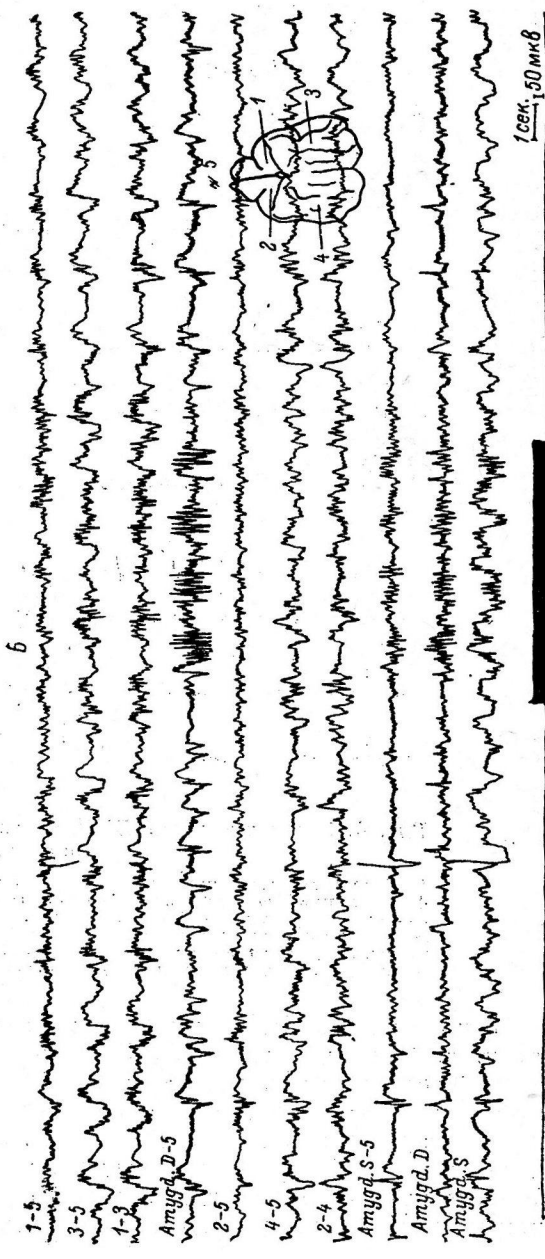
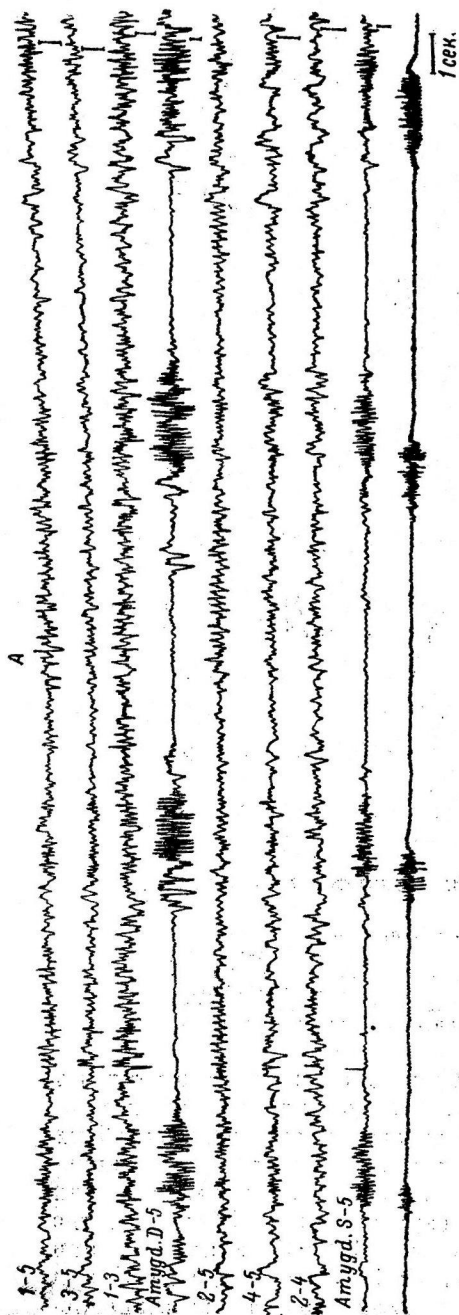


Рис. 5. Зависимость проявлений ВМЯ от ритма работы дыхательного центра (А) и раздражения (В) серотонинной формации (300 импульсов в 1 сек., 0.5 мсек., 3 в).
На А — 46-я и на В — 63-я мин. восстановления после 10 мин. фибрилляции сердца. Внизу на А — ритм дыхания на ЭМГ перстно-щитовидной железы; на В — отметка раздражения серотонинной формации. Значение цифр и схема, как на рис. 1 и 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, оказывается, что при восстановлении после удлиненной клинической смерти или после ряда повторных гипоксических эпизодов в области *n. amygdaloidus* возникает или становится значительно выраженной особая форма синхронизированной активности, имеющая вид веретен, индуцируемая восходящими через сетевидную формацию влияниями или местными судорожными разрядами, и в некоторых условиях широко иррадиирующая по большому мозгу физически и физиологически (например, в область гипоталамуса).

Представляет интерес рассмотрение отношения описанных нами ВМЯ к веретенообразной активности, наблюдавшейся рядом авторов в *n. amygdaloidus*. Так, Домино и Уэки (Domino, Ueki, 1959) в стадиях III₁ и III₂ наркоза, вызванного летучими наркотиками (эфир, флуотан и др.), зарегистрировали в *n. amygdaloidus* возникновение всплеск синхронизированных колебаний синусоидальной формы с частотой 10—12 в 1 сек. В этот период электрическая активность коры была на грани полной депрессии. С поверхности коры синусоидальная активность, как и ВМЯ, могла быть зарегистрирована только в монополярных отведениях и при большом усилии. Домино и Уэки отметили нередкое спайкообразное заострение колебаний и их гиперсинхронность, что позволяет считать, этот тип реакции *n. amygdaloidus* выражением его активации. Такое представление соответствует и наблюдениям Фейнделя и Глора (Feindel, Gloor, 1954), Гоццано с сотр. (Gozzano a. o., 1955), которые обнаружили появление в *n. amygdaloidus* веретен относительно частых колебаний в условиях возникновения реакции пробуждения (раздражение сетевидной формации среднего мозга или афферентных — обонятельных систем). Зарегистрированная нами в определенных условиях гиперсинхронизация ВМЯ до 1—2 мв делает бесспорным, что ВМЯ представляют собой и в нашем случае выражение активации.

Возникает вопрос о причинах избирательной активации *n. amygdaloidus* в условиях более тяжелого postanоксического страдания ц. н. с. и ее отсутствия или малой выраженности после менее длительной аноксии. Обращение к нейроморфологической литературе позволило обнаружить, что в тех немногих работах, где *n. amygdaloidus* был исследован при гибели ранее оживленных организмов, отмечалась его относительная или полная сохранность (Bingel, Hampel, 1934; Löken a. o., 1949; Brierley, 1961). В связи с этим нами совместно с Н. П. Романовой начата проверка собственного нейроморфологического материала, полученного как в эксперименте, так и в клинике, причем первые результаты свидетельствуют о большой устойчивости *n. amygdaloidus* к прекращению кровообращения не только по сравнению с корой, но и по сравнению с некоторыми подкорковыми образованиями. Сохранение *n. amygdaloidus* в условиях поражения других образований больших полушарий может создать такие нарушения внутрицентральных отношений, которые способствуют усилению активности этого образования. Вместе с тем, учитывая прогрессивное усиление разряда в нем при ряде последовательных гипоксических эпизодов, можно в порядке рабочей гипотезы предположить, что оно само по себе обладает способностью избирательно активироваться при гипоксии.

Отвлекаясь от механизмов возникновения ВМЯ, следует подчеркнуть весьма надежное плохое прогностическое значение ВМЯ. В этом отношении ВМЯ напоминает «напильниковидную активность» (file pattern), описанную рядом исследователей у оживленных людей (Grönquist a. o., 1952; Belvill, Howland, 1957; Brechner a. o., 1961). ВМЯ аналогичны file pattern и по ряду других признаков: появление на наиболее ранних этапах восстановления, частотная характеристика, низкая амплитуда при регистрации в биполярных отведениях. До сих пор никаких объясне-

ний природы и механизма возникновения *file pattern* не дано. Можно предположить, что она представляет собой отражение на поверхности черепа человека активности, подобной ВМЯ. Во всяком случае в эксперименте на собаках нам, кроме ВМЯ, не удалось обнаружить активности, которая могла бы оказаться аналогичной «напильниковидной».

Связь ВМЯ с прогнозом может быть двойкой. ВМЯ могут представлять собой побочный результат повреждений мозга; в этом случае лежащий в их основе процесс сам по себе безразличен для дальнейшего хода восстановления функций ц. н. с., а ВМЯ являются лишь симптомом тяжелого повреждения мозга. Однако, учитывая судорожную природу ВМЯ, связь миндалевидного комплекса с системами общей активации ц. н. с. (Каада, 1951; Gloor, 1955, и др.) и вредность для ц. н. с. ее стимуляции на ранних этапах восстановления (Неговский, 1954), можно предположить, что возникновение судорожной активности в рассматриваемом образовании оказывает отрицательное влияние на ход восстановления, способствуя замыканию одного из порочных кругов.

В заключение следует обратить внимание на один факт, имеющий методический интерес. Данные настоящей работы позволяют утверждать, что в определенных условиях на обычной ЭЭГ может быть зарегистрирована активность, к генезу которой кора не имеет никакого отношения. Аналогичное явление, и также при исследовании активности *p. amygdaloidus*, наблюдалось Марином и Грином (Morin, Green, 1953).

ВЫВОДЫ

1. На ранних этапах восстановления функций ц. н. с. после однократного перерыва кровообращения в мозгу на срок более 8 мин. (фибрилляция сердца) или после клинической смерти, вызванной кровопусканием длительностью 4—5 мин. и более, а также при восстановлении после ряда кратковременных повторных эпизодов гипоксии или ишемии в области миндалевидного ядра возникает активность синусоидальной формы, имеющая частоту от 6 до 14 в 1 сек. (чаще 8—12).

2. Указанная активность представляет собой выражение активации *p. amygdaloidus*, в определенных условиях достигающей конвульсивного уровня, находится под влиянием импульсации из дыхательного центра, угнетается барбитуратами, усиливается эфиром и флуотаном.

3. Появление описанной активности, которая может быть зарегистрирована с поверхности коры и черепа в монополярных отведениях, имеет отрицательное прогностическое значение в отношении восстановления функций ц. н. с.

ЛИТЕРАТУРА

- Гурвич А. М., Физиолог. журн. СССР, 44, № 5, 424, 1958; 46, № 4, 434, 1960.
 Мещерский Р. М., Физиолог. журн. СССР, 46, № 8, 1020, 1960.
 Неговский В. А. Патофизиология и терапия агонии и клинической смерти. Медгиз, 1954.
 Baumgartner G., O. Creutzfeldt, R. Jung. In: H. Gastaut, J. S. Meyer, 1961.
 Belvill J. W., W. Howland, Anesthesiology, 18, 389, 1957.
 Bingel A., E. Hampel, Zs. ges. Neurol. u. Psych., 149, 640, 1934.
 Brechmer V. L., R. W. Bethune, E. M. Kavan, R. O. Bauer, R. E. Phillips, J. B. Dillon, Anesth. analg. curr. res., 40, 1, 1961.
 Brierley J. B. In: H. Gastaut, J. S. Meyer, 1961.
 Cate J. ten, G. P. M. Horsten, Arch. intern. physiol., 60, 441, 1952.
 Dell P., A. Hugelin, M. Bonvallet. In: H. Gastaut, J. S. Meyer, 1961.
 Domino E. F., S. Ueki, Journ. Pharmacol. exptl. Therapy, 127, 288, 1959.
 Feindel W., P. Gloor, EEG a. clin. Neurophysiol., 6, 389, 1954.
 Gänshirt H., L. Dransfeldt, W. Zylka, Zs. ges. Neurol. u. Psych., 182, 109, 1952.
 Gastaut H., J. S. Meyer (edit.). Cerebral anoxia and the electroencephalogram. Ch. Thomas, Springfield, USA, 1961.

- Gloor P., EEG a. clin. Neurophysiol., 7, 223, 1955.
Gozzano M., G. Ricci, R. Vizioli, Arch. Fisiol., 54, 320, 1955.
Grönqvist J. K. I., Th. H. Seldon, A. Faulconer, Ann. Chir.
a. Gynaecol. Fenniae, 41, 149, 1952.
Harreveld A. van, Journ. Neurophysiol., 10, 361, 1947.
Hirsch H., K. H. Euler, M. Schneider, Pflüg. Arch. ges. Physiol., 265,
281, 1957.
Hugelin A., M. Bonvallet, P. Dell, EEG a. clin. Neurophysiol., 11,
325, 1959.
Kaada B. R., Acta physiol. scand. (Suppl. 83), 24, 1, 1951.
Lim R. K. S., L. Chan-Nao, R. L. Moffit. A stereotaxis atlas of the
dog's brain. Ch. Thomas, Springfield, USA, 1960.
Löken A. Ch., W. Haymaker, D. L. Paulson, Surgery, 26, 745, 1949.
Morin F., J. D. Green, Journ. Physiol., 172, 251, 1953.

Поступило 22 IV 1963

CONDITIONS DETERMINING THE ONSET OF CERTAIN SPINDLE-FORM
ACTIVITY PATTERNS IN THE EEG ON RECOVERY OF FUNCTIONS OF THE
CENTRAL NERVOUS SYSTEM AFTER CLINICAL DEATH

By A. M. Gurvitch

From the Laboratory for Experimental Physiology of Reanimation, USSR, Acad. Med.

Sci., Moscow



СОМАТОТОПИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В ПАРАМЕДИАННОЙ ДОЛЕ МОЗЖЕЧКА

Ю. И. Аршавский и М. Б. Беркинблит

Институт биологической физики АН СССР, Москва

Вопрос о соматотопической организации коры мозжечка имеет большое значение для понимания его функции. Однородность гистологического строения коры мозжечка привела ранних исследователей к мысли, что он действует как единое целое. Однако, если бы это было так, участие мозжечка в регуляции локальных процессов (какими, например, являются движения) было бы невозможным. По-видимому, оно достигается за счет соответствующей организации афферентных и эфферентных связей мозжечка.

В последние годы с помощью электрофизиологической методики показано, что соматическая чувствительность проецируется главным образом в переднюю долю и заднюю часть корпуса мозжечка (Snider, 1950; Dow, Moruzzi, 1958; Par, 1960, и др.). Менее ясен вопрос о наличии соматотопической организации в пределах этих областей. Одни авторы, работавшие главным образом на ненаркотизированных животных (децеребрированных или обездвиженных курареподобными веществами), получали диффузные ответы по всей соматической проекционной области коры мозжечка на раздражение любого соматического нерва (Dow, 1939; Bremer, Bonnet, 1951; Combs, 1954). Другие в опытах на наркотизированных животных обычно получали ответы, локализованные в определенных участках передней и парамедианной долей в зависимости от того, какой нерв раздражался (Adrian, 1943; Snider, Stowell, 1942; Snider, 1950; Combs, 1954). Согласно их данным, в парамедианной доле область представительства передней конечности расположена в двух-трех ростральных лепестках, а область представительства задней конечности — в двух-трех каудальных. Раздражение этих лепестков парамедианной доли вызывает соответственно движение передней или задней конечности (Hampson, а. о., 1946, 1952).

При изучении функциональной организации коры мозжечка нами были получены данные о соматотопической локализации. Было показано, что у ненаркотизированного животного ответы на раздражение любого соматического нерва могут быть получены по всей парамедианной доле, но они имеют различный характер в разных ее частях.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на кошках. Операция (трахеотомия, обнажение парамедианной доли мозжечка и афферентных нервов) проводилась под эфирным наркозом; затем животное обезживалось миорелаксином, который непрерывно вводился в бедренную вену (8—10 капель 0.02%-го раствора в 1 мин.), и переводилось на искусственное дыхание. Опыт начинался не раньше чем через час после прекращения наркотизации. Для сохранения лучшего состояния мозжечка сонные артерии пережимались только на время вскрытия черепа; во время опыта мозжечок непрерывно орошался теплым раствором Рингера.

Для раздражения использовались следующие нервы: на передней конечности — глубокий и поверхностный лучевые; на задней конечности — седалищный, большой и малый берцовые, п. *suralis* и п. *hamstring*. Раздражение нервов производилось генератором прямоугольных импульсов с трансформаторным выходом.

Регистрация вызванных потенциалов осуществлялась стеклянными электродами диаметром 5—10 мк, заполненными 1—3 М раствором NaCl. С помощью микроманипулятора стереотаксического прибора электрод через отверстие в паутинной оболочке погружался на различную глубину в кору мозжечка. Индифферентный электрод располагался на поверхности мозжечка в омывающей его жидкости. Регистрирующие электроды соединялись с входом катодного повторителя (входное сопротивление 80 Мом) усилителя УБП-01. Усиленные потенциалы для регистрации подавались на шлейфный осциллограф Н-102 или на вертикальные пластины катодного осциллографа ЭНО-1. В последнем случае запуск развертки луча катодного осциллографа синхронизовался с раздражением и на одном кадре фотографировалось несколько пробегов луча, наложенных друг на друга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При раздражении различных афферентных нервов в парамедианной доле регистрируются ответы двух типов. Для ответов первого типа (рис. 1, 1, 2, 5, 7) характерна довольно строгая локализация. Он регистрируется в двух-трех ростральных лепестках ипсилатеральной парамедианной доли (лепестки 5, 4 и иногда 3 на рис. 1) при раздражении нервов передней конечности и в двух-трех каудальных лепестках (лепестки 1, 2 и иногда 3 на рис. 1) при раздражении нервов задней конечности. Следовательно, локальные ответы возникают именно в тех участках парамедианной доли, которые, согласно данным исследователей, работавших на наркотизированных животных, являются зонами представительства соответствующей конечности. Области возникновения ответов первого типа при раздражении нервов передней и задней конечности частично перекрывают друг друга. Так, в лепестке 3 (рис. 1) ответы первого типа наблюдались при раздражении нервов как передней, так и задней конечностей. При раздражении толстых нервов (глубокий и поверхностный лучевой, седалищный, большой и малый берцовые) локальные ответы регистрируются во всей области представительства соответствующей конечности. Раздражение тонких нервов (например, п. *suralis*) вызывает локальный ответ только в некотором участке области представительства.

Ответ второго типа (рис. 1, 3, 4, 6, 8) диффузен. Он регистрируется во всей контралатеральной парамедианной доле, а также в тех лепестках ипсилатеральной доли, где раздражение соответствующего нерва не дает локального ответа.

Ответы двух типов различаются следующими признаками. Локальный ответ (рис. 1, 7) возникает с меньшим латентным периодом, чем диффузный (рис. 1, 8). При раздражении нервов передней конечности латентные периоды локального ответа равны 3—4 мсек., диффузного ответа — 8—10 мсек., для нервов задней конечности соответственно — 6—9 и 15—20 мсек. Латентные периоды диффузных ответов, возникающих при раздражении нервов ипси- и контралатеральных конечностей, одинаковы.

Амплитуда локального ответа, как правило, выше, чем диффузного. Форма локального ответа довольно сложна (рис. 1, 1, 2). Он имеет по крайней мере четыре фазы — две отрицательные и две положительные. Примерно в половине опытов второй отрицательный зубец перерезается еще одним положительным колебанием (рис. 1, 3). Форма диффузного ответа гораздо проще. В части опытов он был двухфазным и состоял из отрицательного и положительного колебаний (рис. 1, 3). В других опытах отрицательное колебание диффузного ответа перерезалось еще одним положительным зубцом (рис. 1, 4). Этот дополнительный положительный зубец наблюдается только в тех случаях, когда локальный ответ, регистрируемый в том же участке мозжечка на раздражение соответствующего нерва, также содержал дополнительный зубец. Возможно, это свидетельствует об одинаковом происхождении дополнительных зубцов локального

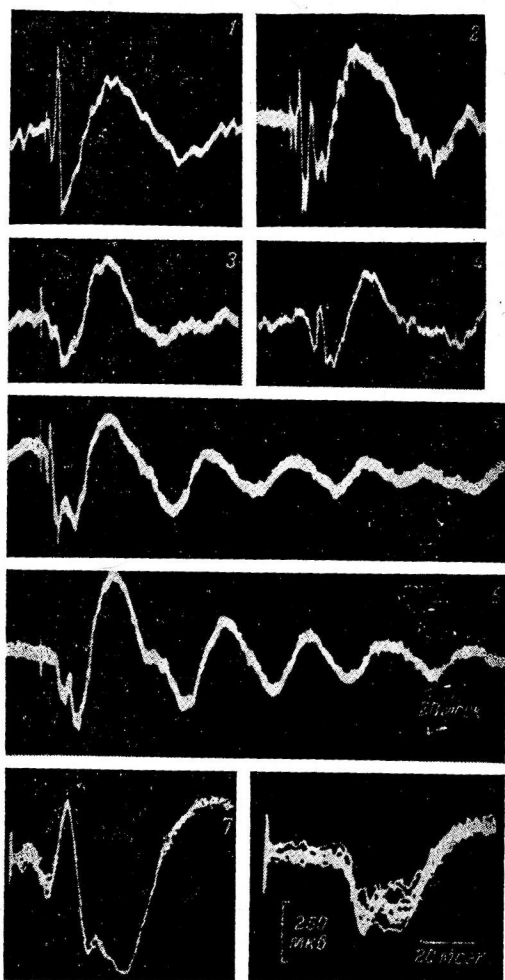
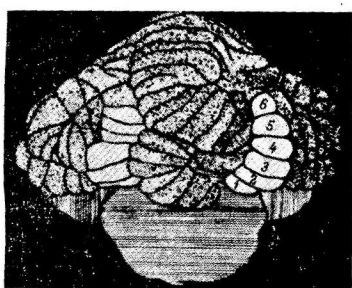


Рис. 1. Локальный и диффузный ответы в парамедианной доле мозжечка. Все ответы зарегистрированы в лепестке 4 (см. схему мозжечка *сверху*).

1, 2, 5, 7 — раздражение ипсилатерального поверхностного лучевого нерва, 3, 4, 6 — ипсилатерального большого берцового нерва, 8 — контралатерального поверхностного лучевого нерва. 1—6 — регистрация на шейфном осциллографе; 7 и 8 — регистрация с экрана катодного осциллографа при большей скорости развертки; 10 пробегов луча наложены друг на друга. Отклонение луча вверх на этом и следующих рисунках соответствует позитивности микроэлектродов по отношению к индифферентному.

и диффузного ответа. Общая длительность локального и диффузного ответов примерно одинакова — 100—120 мсек.

Иногда описанные ответы как локальные, так и диффузные сменяются волнообразными постепенно затухающими колебаниями потенциала (рис. 1, 5, 6), состоящими из двух-шести волн длительностью 80—150 мсек. Аналогичные волнообразные колебания потенциала, возникающие при одиночных раздражениях висцеральных нервов, описаны в работе Н. В. Братусь (1962). Такие волнообразные колебания потенциала наблюдаются довольно редко, и нам не удалось выявить причины, ведущие к их появлению. Можно только отметить, что в случае, когда они имели место, они появлялись на раздражение нервов, дающих как локальные, так и диффузные ответы. Следовательно, их возникновение, по-видимому, зависит от общего состояния препарата.

Описанные типичные ответы наблюдаются на глубине 400—1000 мк. При постепенном погружении микроэлектрода в глубь коры локальный ответ, как правило, начинает регистрироваться с меньшей глубины, чем диффузный (рис. 2). Локальный ответ, регистрируемый на малой глубине, где диффузный ответ отсутствует, не содержит последнего длительного позитивного отклонения. При дальнейшем погружении микроэлектрода длительное позитивное отклонение локального ответа и диффузный ответ нарастают крайне постепенно. Поэтому трудно точно сказать, начинаются ли они регистрироваться с одной и той же глубины. Во всяком случае факт, что длительное позитивное отклонение локального ответа и диффузный ответ не регистрируются на малой глубине, возможно говорит об их одинаковом происхождении.

Во время ритмического раздражения нервов при частоте 6—15 в 1 сек. амплитуды второго и всех последующих ответов постепенно снижаются до некоторого уровня или до полного исчезновения. При этом локальный

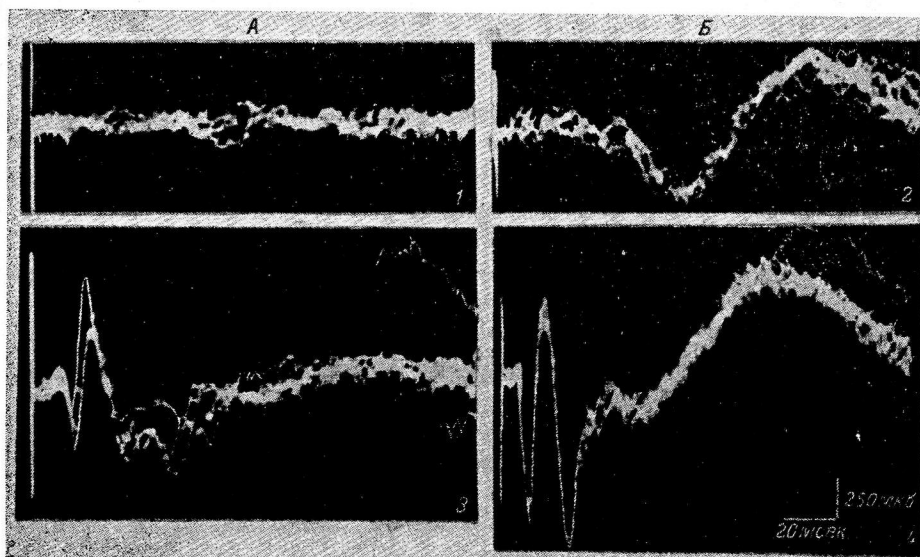


Рис. 2. Разная глубина появления локального и диффузного ответов. Регистрация в лепестке 5.

А — глубина погружения микроэлектрода 200 мк, Б — 700 мк. 1, 2 — раздражение ипсилатерального большого берцового нерва, 3, 4 — поверхностного лучевого нерва.

ответ более устойчив к ритмическому раздражению, чем диффузный, т. е. сохраняется при больших частотах раздражения и на более длительное время (рис. 3). Аналогичное явление описал К. М. Куланда (1959а, 1959б). Он наблюдал, что ответы, возникающие в коре мозжечка при рит-

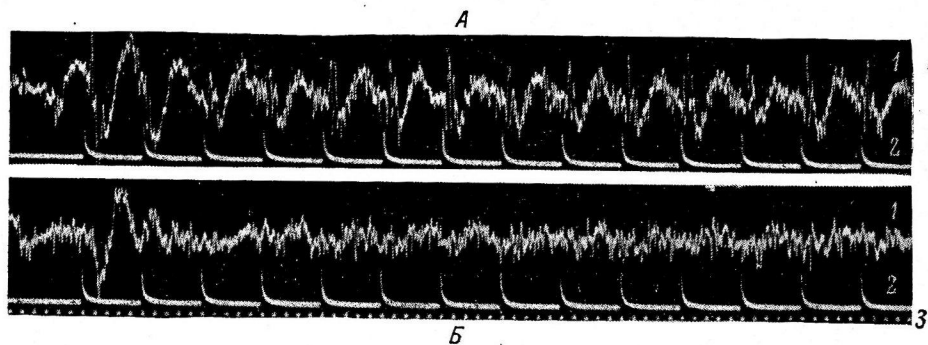


Рис. 3. Разная устойчивость локального и диффузного ответов к ритмическому раздражению. Регистрация в лепестке 1.

А — раздражение большого берцового нерва, Б — поверхностного лучевого нерва. Частота раздражения 10 в 1 сек. 1 — церебеллограмма; 2 — отметка раздражения; 3 — отметка времени (50 гц).

мическом раздражении висцеральных нервов, устойчивее в фокусе максимальной активности, чем в остальных областях коры.

Локальный и диффузные ответы имеют различную чувствительность к наркозу. При внутривенном введении нембутала в дозах 40—50 мг на 1 кг веса диффузный ответ обычно полностью исчезает, тогда как ло-

кальный сохраняется, хотя меняется по форме и снижается по амплитуде (рис. 4). Локальный ответ проявляет большую устойчивость не только к наркозу, но и вообще ко всяким неблагоприятным условиям. Так, в нескольких опытах, когда состояние препарата было ухудшено, например в результате кровопотери, регистрировался только локальный ответ.

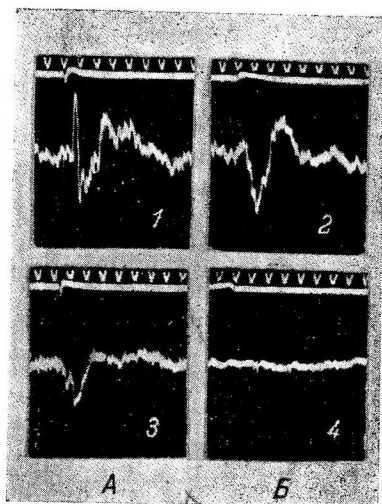


Рис. 4. Разная устойчивость локального и диффузного ответов к наркозу. Регистрация в лепестке 2.

А — локальный ответ; Б — диффузный ответ. 1, 2 — до введения нембутала; 3, 4 — через 20 мин. после внутривенного введения нембутала в дозе 50 мг/кг. Снизу вверх: cerebellogram; отметка раздражения; отметка времени (50 гц).

ответствующего нерва производится регистрация. Тогда латентный период диффузного ответа в ипсилатеральной парамедианной доле должен быть много меньше, чем в контралатеральной доле. Результаты опытов показывают, что это не так. Латентный период диффузного ответа, возникающего при раздражении данного нерва, не зависит от места его регистрации.

II. Волонка, по которым импульсы, возникающие при раздражении данного нерва, приходят в мозжечок, оканчиваются более плотно в некотором фокусе и гораздо реже в остальных областях мозжечка (Bremer, 1952, 1958; Lamarche, Morin, 1957).

С этой точки зрения, большая амплитуда локального ответа вполне естественна. Однако таким путем весьма трудно объяснить другие отличия локального ответа от диффузного: более сложную форму, меньший латентный период, большую устойчивость к ритмическому раздражению и наркозу, разную глубину возникновения ответов. В ряде случаев локальный и диффузные ответы имели одинаковую амплитуду, тогда как все остальные различия между ними сохранялись. Хотя представление о разной плотности окончаний афферентов, приходящих в мозжечок, не объясняет причин возникновения локального и диффузного ответов, оно может объяснить некоторые другие факты. Как уже указывалось, локальные ответы, возникающие при раздражении тонких нервов, регистрируются только в части области представительства данной конечности. В остальной области регистрируется диффузный ответ. Однако этот диффузный ответ обычно имеет очень слабо выраженные зубцы, характерные для локального ответа. Кроме того, локальные ответы, регистрируемые в месте перекрытия зон представительства передней и задней конечностей, имеют менее выраженные характерные признаки. По-видимому, все эти факты объяс-

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Существуют по крайней мере три возможности для объяснения механизма возникновения ответов двух типов, локального и диффузного.

I. Импульсация, возникающая при раздражении какого-либо афферентного нерва, вызывает локальный ответ в области его представительства в мозжечке. Из этой области активность может распространяться по коре мозжечка и регистрироваться в виде диффузного ответа. Однако несостоятельность этого предположения доказывается следующими опытами. Во-первых, разрушение зоны представительства соответствующего нерва не меняет диффузных ответов, возникающих при его раздражении в других участках парамедианной доли. Во-вторых, если диффузный ответ обусловлен распространением активности по коре мозжечка, его латентный период должен быть тем больше, чем дальше от области представительства соот-

няются разной плотностью окончаний афферентных волокон, обуславливающих возникновение локального ответа.

III. Импульсы, возникающие при раздражении данного нерва, приходят в мозжечок по двум афферентным системам, локальной и диффузной. К такому выводу впервые пришел Кумбс (Combs, 1954, 1956) на основании анализа причин различия данных о соматотопической локализации в опытах, проведенных на наркотизированных и ненаркотизированных животных. Полученные нами данные также приводят к выводу, что соматическая импульсация приходит в мозжечок по локальной и диффузной афферентным системам.

Согласно анатомическим данным, соматическая импульсация приходит в мозжечок по нескольким афферентным путям. Это, во-первых, вентральный и дорсальный спинно-мозжечковые тракты, нейроны которых возбуждаются первичными афферентами и идут непосредственно в мозжечок без дополнительных синаптических переключений. Во-вторых, это тракты, имеющие синаптические переключения не только в спинном мозге, но и в ядрах ствола мозга: нижних сливах, боковом ретикулярном ядре, боковом шейном ядре и, возможно, в некоторых других. На основании ряда анатомических и экспериментальных фактов Кумбс пришел к выводу, что системой, обеспечивающей возникновение локальных ответов, является спинно-ретикуло-мозжечковый тракт. Однако такому заключению противоречит тот факт, что локальный ответ имеет крайне небольшой латентный период. Поэтому нужно думать, что локальный ответ обусловлен приходом возбуждения по спинно-мозжечковым трактам, составленным из толстых волокон и не имеющим дополнительных синаптических переключений на пути от спинного мозга к мозжечку.

Эти соображения можно подкрепить следующими расчетами. Расстояние от места раздражения периферических нервов задней конечности до спинного мозга равно примерно 20 см. Если принять, что скорость распространения возбуждения в афферентных волокнах равна 100 м/сек. (волокна группы 1), то время, необходимое для проведения возбуждения до спинного мозга, равно по крайней мере 2 мсек. Время синаптической задержки примем равным 0.5 мсек. Следовательно, на проведение возбуждения по спинному мозгу до мозжечка остается 3.5 мсек. (напомним, что наименьший латентный период локального ответа, возникающего при раздражении нервов задней конечности, равен 6 мсек.). Поскольку расстояние от места вхождения афферентов задней конечности в спинной мозг до мозжечка равно 30—35 см, возбуждение в пределах спинного мозга распространяется со скоростью 100 м/сек. Показано (Lundberg, Oscarsson, 1960, 1962), что из всех спинальных трактов, по которым возбуждение может дойти до мозжечка, такая высокая скорость проведения характерна только для дорсального и вентрального спинно-мозжечковых трактов. Поскольку речь идет о парамедианной доле, трактом, обеспечивающим возникновение локального ответа, должен быть дорсальный, а не вентральный спинно-мозжечковый тракт, так как волокна последнего практически не оканчиваются в задней части корпуса мозжечка (Beck, 1927; Jansen, Brodal, 1958; Grant, 1962).

Такой вывод противоречит распространенному представлению, что дорсальный спинно-мозжечковый тракт лишен соматотопической организации (Jansen, Brodal, 1958; Dow, Moruzzi, 1958). Однако, согласно последним данным, по дорсальному тракту проводится импульсация только от задних конечностей и большей части туловища (Grant, Rexed, 1958). Импульсация от передних конечностей, передней части туловища и шеи приходит в мозжечок через наружное клиновидное ядро, которое является аналогом столба Кларка в продолговатом мозге (Liu, 1956; Jansen, Brodal, 1958). Гистологический анализ распределения окончаний волокон ядра Кларка и наружного клиновидного ядра показал, что они обладают четкой соматотопической организацией. В частности, во-

локна наружного клиновидного ядра оканчиваются в ростральных, а волокна ядра Кларка в каудальных лепестках ипсилатеральной парамедианной доли (Grant, 1962). Таким образом, соматотопическое распределение окончаний этих путей соответствует распределению локальных ответов, возникающих на раздражение нервов передней и задней лапы.

Можно было бы думать, что расхождение между нашими выводами и выводами Кумбса о природе локальной афферентной системы объясняется тем, что он исследовал вызванные потенциалы в основном в передней доле мозжечка. Однако анализ иллюстраций, приводимых в работе Кумбса, показывает, что регистрируемые им локальные ответы также возникают с меньшим латентным периодом, чем диффузные. Следовательно, все приведенные соображения можно отнести и к данным Кумбса.

В настоящее время мы не можем точно ответить на вопрос, какие именно пути образуют диффузную афферентную систему? На основании величин латентных периодов диффузных ответов можно только сказать, что их возникновение обусловлено приходом импульсов по путям, имеющим синаптические переключения не только в спинном мозге, но и в других отделах ц. н. с. В работе, посвященной анализу вызванных потенциалов в мозжечке, возникающих в ответ на звуковое раздражение, показано, что поздние компоненты ответа исчезают при функциональном выключении височной области коры больших полушарий (Misrahy a. o., 1961). Это наводит на мысль, что диффузный ответ обусловлен приходом импульсации по корково-мозжечковым путям. Однако такое предположение неверно, так как описанные локальные и диффузные ответы наблюдались нами не только у интактных, но и у децеребрированных животных. Повидимому, диффузный ответ обусловлен приходом возбуждения по путям, имеющим дополнительное синаптическое переключение в ядрах ствола мозга.

Анализ литературных данных показывает, что наличие двух афферентных систем характерно не только для сомато-сенсорных мозжечковых связей. Два типа ответов в коре мозжечка, локальный и диффузный, возникают также при раздражении коры больших полушарий (Stoiber, 1959; Deuga, 1961), висцеральных (Кулланда, 1959а, 1959б; Братусь, 1962) и, вероятно, слуховых и зрительных нервов (Bremer, 1958). Повидимому, это общий принцип организации афферентных связей мозжечка.

Авторы выражают благодарность И. В. Кейлис-Борок за техническую помощь и всем сотрудникам теоретического отдела Института биофизики, принимавшим участие в обсуждении настоящей работы.

ВЫВОДЫ

1. Одиночные раздражения соматических нервов у ненаркотизированных кошек вызывают в парамедианной доле мозжечка ответы двух типов — локальные и диффузные. Локальный ответ при раздражении нервов задней конечности регистрируется в двух-трех каудальных лепестках и при раздражении нервов передней конечности в двух-трех ростральных лепестках ипсилатеральной парамедианной доли. Диффузные ответы наблюдаются во всей контралатеральной доле, а также в тех лепестках ипсилатеральной доли, где раздражение соответствующего нерва не дает локального ответа.

2. Локальный ответ имеет меньший латентный период, чем диффузный, более сложную форму и большую амплитуду, устойчивее к наркозу и к ритмической стимуляции. При постепенном погружении микроэлектрода в глубь коры мозжечка локальный ответ начинает регистрироваться с меньшей глубины, чем диффузный.

3. Удаление области, где раздражение данного нерва вызывает локальный ответ, не устраняет вызываемых им диффузных ответов.

4. На основании полученных результатов делается вывод, что соматическая чувствительность проецируется в мозжечок по двум афферентным системам — локальной и диффузной. Приводятся доводы, показывающие, что локальный ответ, по-видимому, обусловлен приходом возбуждения по дорсальному спинно-мозжечковому тракту и волокнам наружного клиновидного ядра. В проведении диффузной импульсации должны участвовать пути, имеющие синаптическое переключение не только в спинном мозге, но и в ядрах ствола мозга.

ЛИТЕРАТУРА

- Братусь Н. В., Бюлл. exper. биол. и мед., 54, № 10, 3, 1962.
 Куланда К. М., ДАН СССР, 124, 1367, 1959a; 125, 1378, 1959b.
 Рач Т. К. В кн.: Экспериментальная психология, 1, 216, 1960.
 Adrian E. D., Brain, 66, 289, 1943.
 Beck G. M., Brain, 50, 60, 1927.
 Bremer F., Rev. Neurol., 87, 65, 1952; Physiol. Rev., 38, 357, 1958.
 Bremer F., V. Bonnet, Journ. Physiol. (Paris), 43, 665, 1951.
 Combs C. M., Journ. Neurophysiol., 17, 123, 1954; 19, 285, 1956.
 Deura S., Neurology, 11, 940, 1961.
 Dow R. S., Journ. Neurophysiol., 2, 543, 1939.
 Dow R. S., G. Moruzzi. The physiology and pathology of the cerebellum. 1958.
 Grant G., Acta physiol. scand., 56, Suppl. 193, 1962.
 Grant G., B. Rexed, Brain, 81, 567, 1958.
 Hampson J. L., C. R. Harrison, C. N. Woolsey, Fed. Proc., 5, 41, 1946; Res. Publ. Nerv. a. Ment. Dis., 30, 299, 1952.
 Jansen J., A. Brodal. Das Kleinhirn in: V. Möllendorff's Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, IV, 8, 1958.
 Lamarche G., F. Morin, Journ. Neurophysiol., 20, 275, 1957.
 Liu C. N., Arch. Neurol. Psychiat., 75, 67, 1956.
 Lundberg A., O. Oscarsson, Acta physiol. scand., 50, 356, 1960; 54, 256, 1962.
 Misrahy G. A., J. F. Spradley, A. V. Beran, V. P. Garwood, Journ. Neurophysiol., 24, 159, 1961.
 Snider R. S., Arch. Neurol. Psychiat., 64, 196, 1950.
 Snider R. S., A. Stowell, Fed. Proc., 1, 82, 1942.
 Stoiber A. M., Neurology, 9, 853, 1959.

Поступило 26 IV 1963

SOMATOTOPIC DISTRIBUTION OF EVOKED POTENTIALS IN THE PARAMEDIAL CEREBELLAR LOBE

By Yu I. Arshavski and M. B. Berkinblit

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

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ЗРИТЕЛЬНОГО, СЛУХОВОГО
И СОМАТО-СЕНСОРНОГО АНАЛИЗАТОРОВ В ПОЛУШАРИЯХ
ПЕРЕДНЕГО МОЗГА ЛЯГУШКИ (*RANA TEMPORARIA*)

А. Я. Сунин и В. И. Гусельников

Кафедра физиологии высшей нервной деятельности Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова

Ранее нами было показано (Гусельников и Сунин, 1962), что fascia dentata ящерицы (*Agama caucasica*) получает зрительную, слуховую и сомато-сенсорную афферентации. Это, вероятно, явилось важным фактором как в формировании мультифункциональных свойств гиппокампа позвоночных, так и в развитии неокортикальных структур переднего мозга млекопитающих.

Исходя из этих фактов, интересно и необходимо было выяснить представительство различных рецепторов в конечном мозге амфибий.

Известно, что в полушариях переднего мозга амфибий наиболее мощное развитие получают медиальные части (Kappers, 1921; Сепп, 1959, и др.): дорсально — *primordium hippocampi* и вентрально — *septum*. По данным морфологов, малодифференцированный *primordium hippocampi* амфибий является той основой, из которой у рептилий развивается fascia dentata и аммонова (гиппокампальная) кора. В то же время Капперс обращает внимание на тот факт, что у амфибий волокна из ядер дорсального таламуса направляются, якобы, не к *primordium hippocampi*, а к *paleopallium*.

Включение восходящих путей, в том числе и зрительных, на структуры переднего мозга Рубашкин (1903) и Капперс (Kappers, 1921) отмечают как нечто новое в организации переднего мозга.

Е. К. Сепп (1959), исходя из взглядов Капперса, полагает, что поскольку у амфибий импульсация из таламических ядер направляется не к *primordium hippocampi*, а к *paleopallium*, развитие новой коры следует выводить из древней, палеопаллиальной корковой формации, расположенной на латеральной стенке полушария.

В наших же опытах на ящерице было выяснено, что таламическую импульсацию получает не боковая, а дорсальная, гиппокампальная кора рептилий. Более того, в наших исследованиях было обнаружено, что fascia dentata и гиппокамп рептилий, по-видимому, вообще не получают прямой обонятельной афферентации.

Исходя из этого, основной интерес представляло изучение представительства различных рецепторов в *primordium hippocampi* и *paleopallium* амфибий, что должно дать решающие данные для принятия тех или иных теорий развития новой коры млекопитающих. Настоящее исследование и посвящено решению этого вопроса.

Ранее Т. М. Загоруйко (1954) и нами (Воронин и Гусельников, 1960) было показано, что при световых раздражениях в электрограмме (ЭГ) переднего мозга лягушки можно зарегистрировать ответ с относительно большим латентным периодом — от 50 до 85 мсек. и более. В опытах других исследователей факт наличия вызванных потенциалов в переднем мозге лягушки и аксолотля при действии вспышки света и электрическим раздражении зрительного нерва (Мантейфель, 1960) и при одиночном раздражении седлищного нерва (Ройтбак, 1948) отрицается. Таким образом, вопрос о наличии и генезисе вызванных потенциалов в переднем мозге амфибий остается открытым.

МЕТОДИКА

Работа проводилась на лягушках (*Rana temporaria*) в условиях острого эксперимента. На время операции и опыта животное обездвигивалось диализином (3 мг на 100 г веса, внутривенно), так как из-за мягкости черепа лягушек нельзя надежно зафиксировать в жестком станке, не нанося значительных травм. Вскрывался череп

и обнажалась дорсальная поверхность полушарий и зрительных долей; твердая мозговая и паутинная оболочки удалялись. При необходимости отпрепаровывался один из седалищных нервов.

В опытах применялось монополярное отведение потенциалов. Активным электродом служили серебряная проволока диаметром 200 мк (для поверхностных отведений) или вольфрамовые игольчатые электроды, изолированные по всей длине, кроме кончика диаметром около 50 мк и такой же длины (для глубинных отведений). Индифферентный стальной электрод помещался на верхней челюсти. Биопотенциалы усиливались обычным усилителем и регистрировались с помощью катодного осциллографа с фотонасадкой. В большинстве случаев применялось наложение нескольких (обычно десяти) пробегов луча осциллографа на один кадр.

В качестве раздражителей использовались: вспышки света от импульсной лампы (0.1 дж, с расстояния 20 см), раздражение седалищного нерва прямоугольными электрическими импульсами (5—10 в, 0.5 мсек.) и звуковой щелчок длительностью около 1 мсек.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Форма вызванных потенциалов и их распределение на дорсальной поверхности конечного мозга. При одиночном световом раздражении или электрическом раздражении седалищного нерва с дорсальной поверхности контралатерального к стороне раздражения полушария переднего мозга лягушки можно зарегистрировать вызванные потенциалы, весьма сходные для обоих видов раздражения (рис. 1 и 2). Основной частью электрического ответа является медленная (200—250 мсек. для светового раздражения, 150—200 мсек. для раздражения седалищного нерва) поверхностно-отрицательная волна, с амплитудой от 50 до 150 мкв для светового раздражения применяемой интенсивности и до 200 мкв для раздражения седалищного нерва (в зависимости от силы раздражения). Перед медленной волной регистрируется быстрый компонент, хорошо выраженный только для ответов на свет, но обычно заметный и в ответах на раздражение нерва.

Ответы на одиночные звуковые раздражения мы не могли подробно исследовать, так как в наших условиях они имели очень небольшую величину (рис. 3) и с трудом выявлялись из фоновой ритмики даже с помощью метода суперпозиции, несмотря на полную тишину в экспериментальной камере и большие (не менее 2 мин.) интервалы между раздражениями. Однако можно заметить (рис. 3), что и в этом случае ответ состоит из начального быстрого компонента и следующей за ним медленной волны.

При исследовании распределения вызванных потенциалов на дорсальной поверхности полушария переднего мозга было обнаружено, что в медиальной части полушария медленная волна ответов имеет значительно большую амплитуду, чем в латеральной (рис. 1 и 2). При сопоставлении области, в которой регистрируются ответы с максимальной амплитудой медленной волны, с расположением различных структур конечного мозга лягушки оказалось, что эта область довольно точно соответствует части полушария, занимаемой *primordium hippocampi*. На схемах рис. 1 и 2 хорошо видно, что точки, в которых медленная волна ответа имеет наибольшую величину (6—8, 10—12 на рис. 1 для светового раздражения; 8—15 на рис. 2 для раздражения седалищного нерва) хорошо совпадают с проекцией *primordium hippocampi* на дорсальную поверхность, реконструированной по серии фронтальных срезов.

Что касается ответов на звуковое раздражение, то их крайне небольшая величина не позволяет с уверенностью говорить о преимущественной локализации в той или иной части полушария.

Быстрый компонент ответа на свет лучше выражен в задних частях полушария по сравнению с передними, причем в наиболее каудальных точках форма этого компонента очень близко совпадает с формой ответов зрительной доли (рис. 1) и зрительного тракта, имеющих очень сходную

форму. Это, как показали наши опыты, обусловлено сложным характером зрительной импульсации, состоящей из нескольких залпов (Bartley, 1942; Bartley, Bishop, 1942; Adrian, 1946). В ответ на каждый залп импульсов в зрительной доле возникает потенциал, так что общая электро-

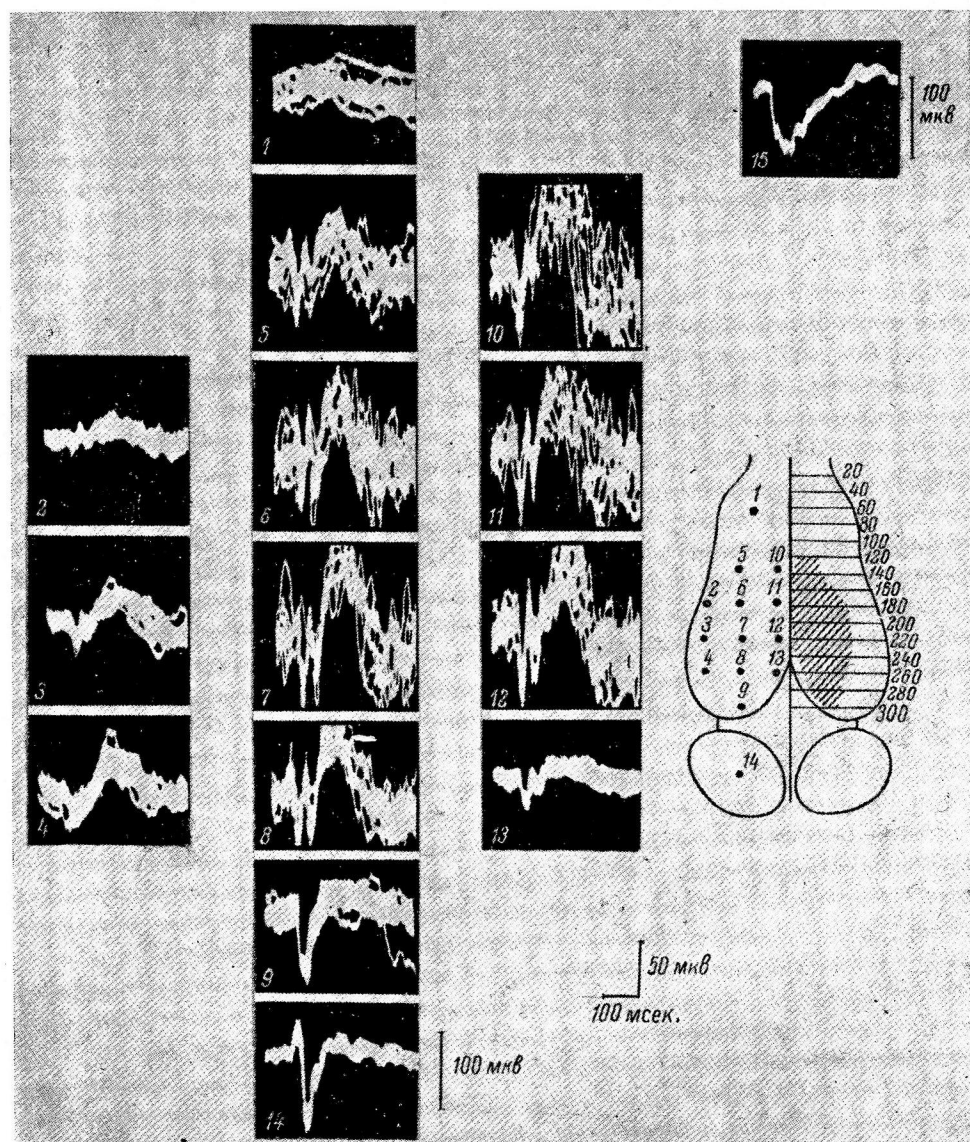


Рис. 1. Вызванные потенциалы на одиночное световое раздражение.

Отведения: 1 — от обонятельной луковицы; 2—13 — от точек полушария, обозначенных цифрами на левой стороне схемы головного мозга лягушки; 14 — от зрительной доли; 15 — электроретинограмма. На правой стороне схемы штриховкой указана проекция primordium hippocampi на дорсальную поверхность полушария, реконструированная по серии фронтальных срезов (цифры — номера срезов).

графическая кривая повторяет кривую потенциалов зрительного пути. Однако и в тех случаях, когда быстрый компонент ответа конечного мозга по виду отличается от ответа зрительной доли или зрительного тракта, можно отметить, что он образован составляющими потенциалами, имеющими те же временные характеристики, что и потенциалы указанных структур; различие же в форме создается только за счет различной ам-

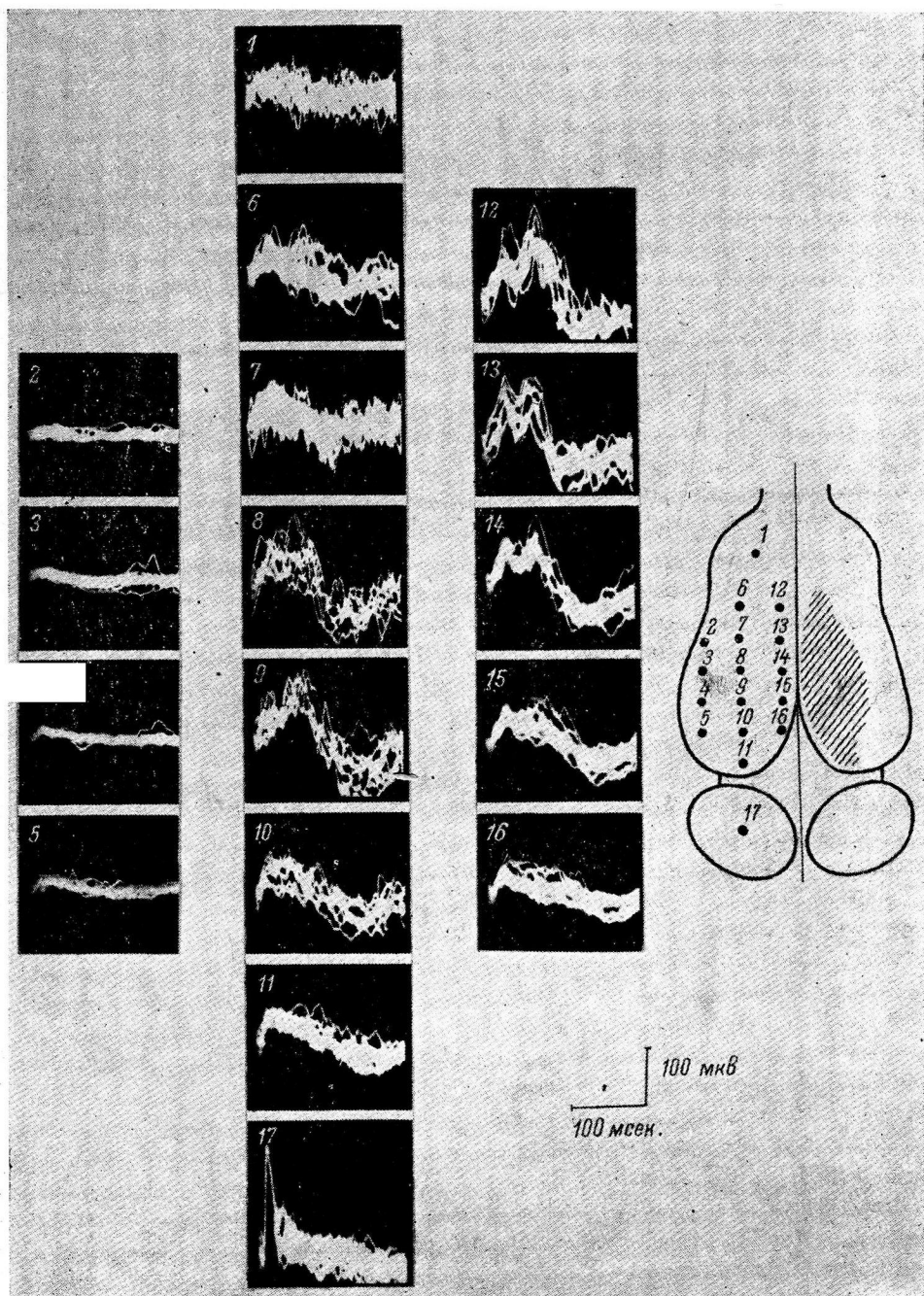


Рис. 2. Вызванные потенциалы на одиночное раздражение седалищного нерва. Отведения: 1 — от обонятельной луковицы; 2—16 — от точек полушария, обозначенных цифрами на левой стороне схемы; 17 — от зрительной доли. Правая сторона схемы — то же, что и на рис. 1.

плитуды составляющих. Поэтому не исключено, что начальный быстрый компонент ответа генерируется не в самом переднем мозге, а является отражением физического распространения по мозгу мощного электрического поля, возникающего в зрительных долях или специфических зрительных путях.

Распределение вызванных потенциалов по объему переднего мозга. Для более точного решения вопроса о том, какими структурами генерируется вызванный потенциал полушарий переднего мозга, производилась регистрация ответов на свет и на раздражение седалищного нерва с помощью электродов, погруженных в глубь

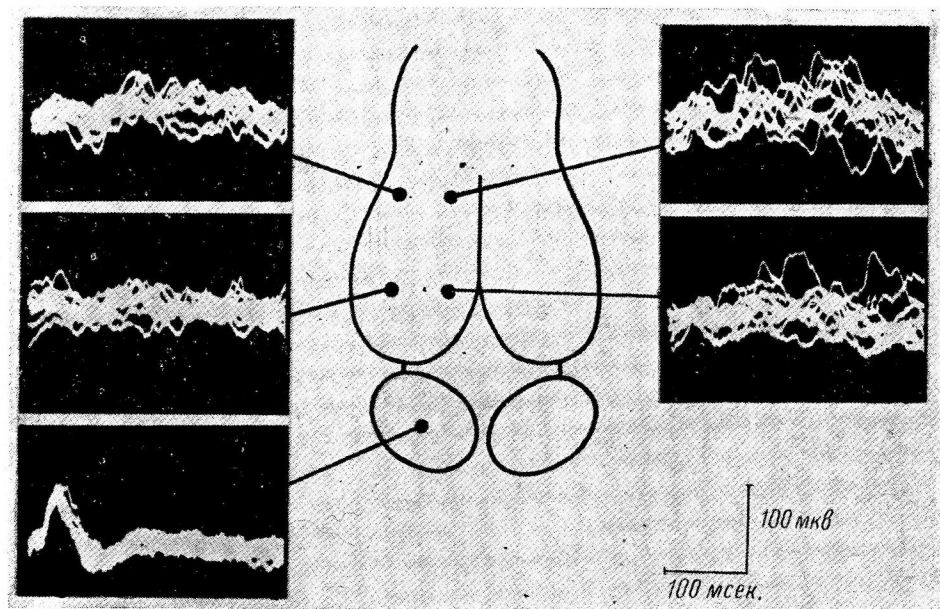


Рис. 3. Вызванные потенциалы на одиночное звуковое раздражение.

Отведения от точек конечного мозга и зрительной доли, указанных на схеме.

полушария. Так как все основные структуры конечного мозга вытянуты в рострально-каудальном направлении, регистрация потенциалов в каждом опыте производилась от группы точек, лежащих в одной фронтальной плоскости.

Для сопоставления полученных результатов с морфологическими данными на схеме фронтального среза полушария вычерчивалась координатная сетка (в которой отмечались положения электродов), пересчитанная таким образом, чтобы точки, лежащие на дорсальной, вентральной, медиальной и латеральной поверхностях полушария совпадали с соответствующими частями контура среза. Таким путем можно было отнести электрическую активность, регистрируемую в каждой точке отведения, к определенным структурам.

На рис. 4 представлена картина вызванных потенциалов, возникающих в различных точках полушария в ответ на световое раздражение. На рис. 4 ясно видно, что медленные электроотрицательные ответы, сходные с описанными выше поверхностными ответами, регистрируются только в ограниченном участке, занимающем дорсо-медиальный край полушария. За пределами этого участка вызванные потенциалы либо не регистрируются совсем, либо (в непосредственной близости к нему) имеют противоположную — положительную полярность (точки 13, 14 на рис. 4). Со-

поставление полученных результатов со строением полушария показывает, что область, в которой регистрируются электроотрицательные вызванные потенциалы, может быть идентифицирована только с *primordium hippocampi*, который расположен в дорсо-медиальной части полушария. Линия, отграничивающая область электроотрицательных ответов от точек, в которых ответы имеют противоположную полярность или не регистрируются совсем (прерывистая линия на схеме рис. 4), довольно близко совпадает с обращенной к желудочку границей *primordium hippocampi*, близ которой клетки этого образования расположены наиболее густо.

Аналогичные результаты были получены и для ответов на раздражение седалищного нерва.

Таким образом, данные по распределению вызванных потенциалов по поверхности и по объему полушария показывают, что основной (медленный) компонент ответа генерируется в области *primordium hippocampi*, так как, во-первых, в этой области наблюдается наибольшая амплитуда ответа и, во-вторых, близ границы *primordium hippocampi* с желудочком наблюдается инверсия знака ответа, т. е. именно здесь расположены элементы, генерирующие потенциал (обращенная к поверхности сторона становится электроотрицательной, обращенная к желудочку — электроположительной). Наличие ответа небольшой амплитуды за пределами этой области (даже в обонятельной луковице, рис. 1, 2) следует, безусловно, считать результатом распространения на некоторое расстояние генерируемого в *primordium hippocampi* электрического поля.

Возникновение в *primordium hippocampi* вызванных потенциалов на световое раздражение и раздражение седалищного нерва (по аналогии можно предполагать то же и для звукового раздражения) при одновременном отсутствии их в других структурах ясно указывает, что именно это образование получает наиболее прямую зрительную, сомато-сенсорную и, возможно, слуховую афферентацию.

Взаимодействие электрических ответов на различные виды раздражения. Установление того факта, что различные виды афферентной импульсации приходят в одну и ту же часть конечного мозга лягушки, ставит вопрос — является ли это сходжение чисто топографическим (т. е. волокна разных видов чувствительности приходят в одну и ту же область, но к разным, не имеющим прямой связи между собой элементам) или имеет место истинная конвергенция на одних и тех же элементах. Этот вопрос тем более интересен, поскольку в нашем предыдущем сообщении (Гусельников и Сунин, 1962) было показано, что у ящерицы волокна от разных рецепторов не только сходятся в области *fascia dentata*, но и имеют, по-видимому, общее звено до элементов, генерирующих вызванный потенциал.

Мы попытались частично выяснить этот вопрос, изучая взаимодействие двух ответов на разные раздражения, следующие один за другим с определенным интервалом. Этот прием был применен потому, что ответы на один и тот же вид раздражения при прочих равных условиях имеют амплитуду тем большую, чем больше интервал между ними, и при достаточном сближении раздражений (интервал порядка 100 мсек. или более) обнаруживается ответ только на первое раздражение, т. е. имеется ясно выраженное явление рефрактерности.

Однако при применении парных раздражителей различной модальности (свет — раздражение седалищного нерва) оказалось, что раздражения могут быть сколь угодно сближены без уменьшения величины ответа на второе раздражение, так что второй ответ может возникнуть даже на фоне начавшегося первого, суммируясь с ним (рис. 5).

Эти данные не дают полного ответа на поставленный вопрос, так как суммирование ответов может происходить и за счет суммации медленных

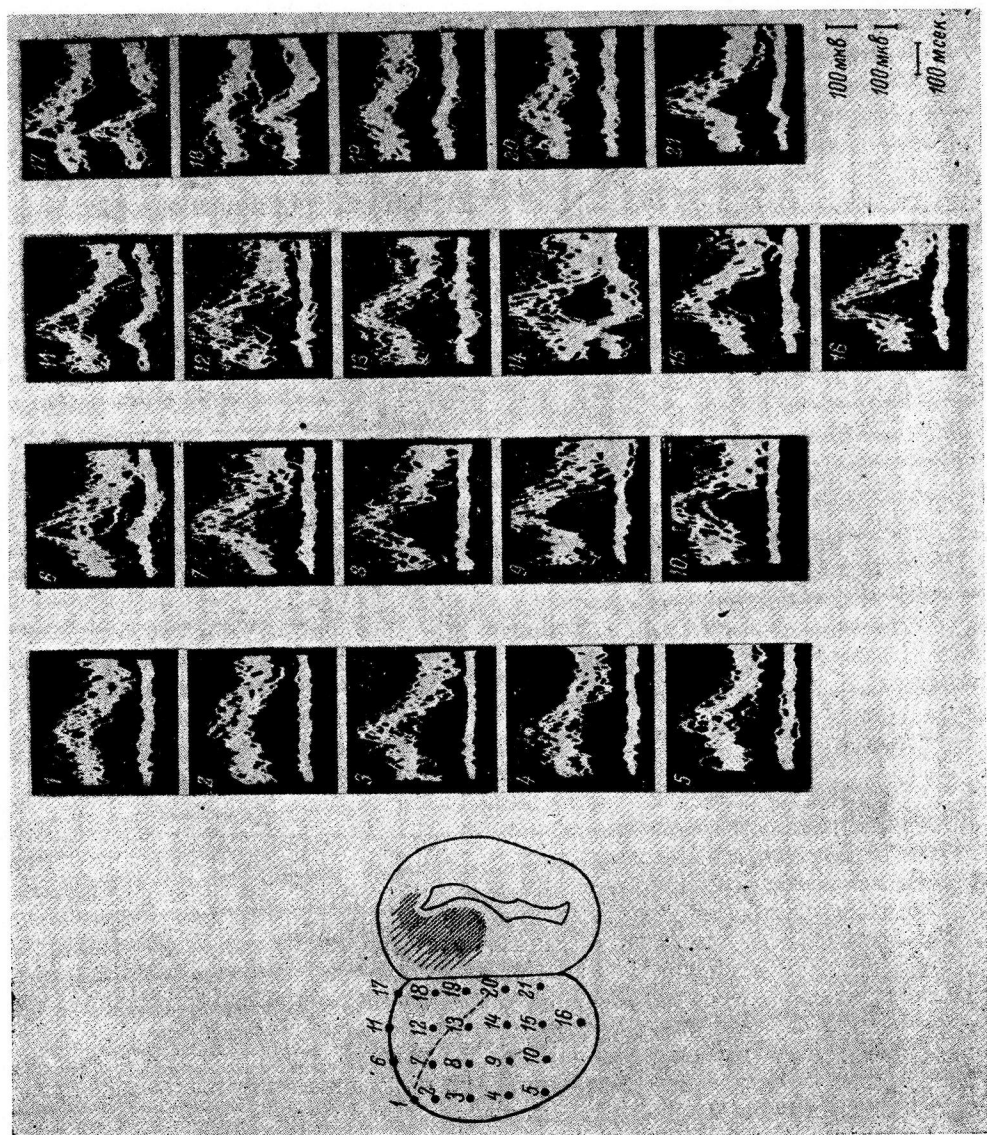


Рис. 4. Распределение вызванных потенциалов на световое раздражение по объему полушария.

На каждом кадре: *верхняя кривая* — ответвление поверхностным электродом (полное значение электрода в течение опыта не меняется); *нижняя кривая* — ответвление погруженным электродом (место отведения для каждого кадра указано соответствующей цифрой и точкой на левой стороне схемы фронтального сечения конечного мозга лягушки). На правой стороне схемы стрелочкой указано расположение *ртутного микроампера*.

потенциалов одних и тех же элементов, и за счет потенциалов разных элементов. Но ясно, что по крайней мере вплоть до элементов, генерирующих вызванный потенциал, пути разных видов чувствительности раздельны (а может быть, разделены и сами эти элементы), что резко отличается от данных, полученных нами для ящерицы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Естественно, что первый вопрос, требующий обсуждения — природа электрического ответа *primordium hipposampi* на свет, звук и сомато-сенсорное раздражение.

С морфологической точки зрения факт наличия ответов именно в *primordium hipposampi* объяснить трудно.

Е. К. Сепп (1959) уже обращает внимание на то, что передний мозг амфибий тесно связан с промежуточным топографически в связи с отсутствием у них *praethalamus*. По ряду других морфологических особенностей передний мозг амфибий, как полагает Сепп, перестает быть преимущественно обонятельным. У амфибий, и особенно у лягушек, уже четко ограничен дорсальный зрительный бугор с выраженным наружным коленчатым телом, диффузным ядром и передним ядром. Диффузное ядро получает волокна общих видов чувствительности из спинного и заднего мозга, а наружное коленчатое тело — волокна из зрительного тракта.

В. Рубашкин (1903) показал, что именно от ядер дорсального таламуса волокна общих видов чувствительности, и в том числе зрительные, идут по *tractus thalamo-corticalis* в кору переднего мозга, расположенную дорсально от *paleopallium*.

Капперс (Kappers, 1921) выяснил, что передняя часть *primordium hipposampi* принимает вторичные обонятельные волокна, на основании чего он считает его вторичным центром. Кроме того, *primordium hipposampi* принимает корреляционные волокна из латеральной стенки. Капперс полагает также, что латеральная кора амфибий принимает некоторое количество таламических волокон, что, в частности, и послужило основой взглядов Сеппа на развитие новой коры.

Таким образом, эти взгляды морфологов не подтверждаются нашими экспериментальными данными. Какова бы ни была природа вызванных потенциалов *primordium hipposampi*, надо полагать, что основные пути в передний мозг лягушки от зрительного, слухового и сомато-сенсорных

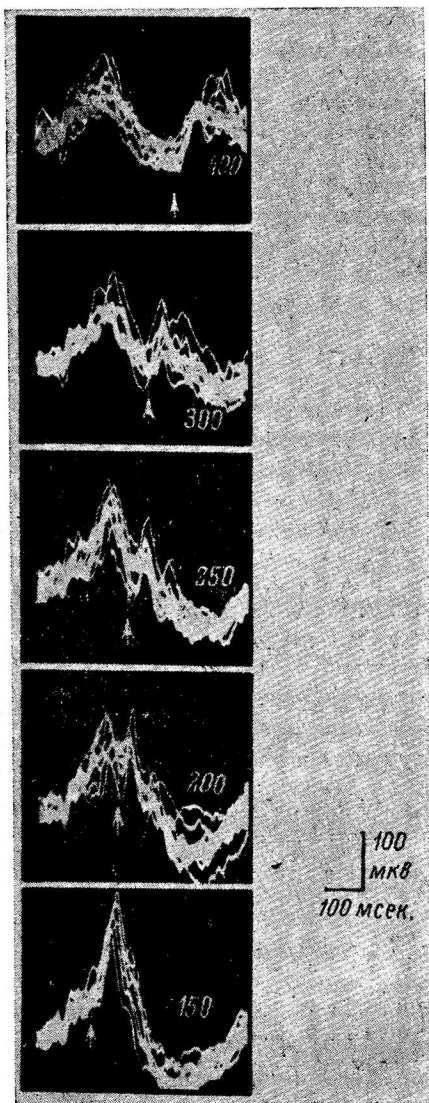


Рис. 5. Взаимодействие ответов на световое раздражение и на раздражение седалищного нерва.

Световое раздражение дается в момент начала записи; раздражение седалищного нерва отмечено артефактором (стрелки). Цифры около каждого кадра — интервал между раздражениями (в мсек.).

рецепторов направляются не к боковой коре, а к *primordium hippocampi*. Этот факт противоречит взглядам Капперса, а отсюда и одному из важных положений теории Сенпа относительно механизма развития новой коры.

Показанное нами ранее наличие связей *fascia dentata* рептилий со зрительным, слуховым и сомато-сенсорными анализаторами лишней раз подчеркивает, что связи архикортикальных структур мозга этих животных имеют преемственный характер и обусловлены эволюционно.

Итак, наши данные говорят о том, что уже начиная с амфибий в передний мозг прокладываются пути различных видов чувствительности, что, вероятно, явилось важным фактором дальнейшего развития и дифференцировки его нервных структур. Что же касается расхождения наших данных со взглядами морфологов, то оно носит, видимо, вполне закономерный характер, так как только морфо-физиологические исследования могут дать окончательные ответы на вопросы о связях мозговых структур и характере этих связей.

ВЫВОДЫ

1. В ответ на одиночное световое, звуковое раздражения и раздражение седалищного нерва в конечном мозге лягушки возникает вызванный потенциал в виде медленной волны длительностью до 200 мсек., перед которой иногда наблюдаются более быстрые компоненты.

2. Медленная волна ответов на свет и на раздражение седалищного нерва генерируется в области *primordium hippocampi*.

3. Ответы на разные виды раздражений не обнаруживают взаимного блокирования и могут суммироваться.

ЛИТЕРАТУРА

- Воронин Л. Г., В. И. Гусельников, Тез. докл. III Конфер. по вопр. электрофизиол. нервн. сист., Киев, 1960.
 Гусельников В. И., А. Я. Супин, Физиол. журн. СССР, 49, № 8, 919, 1962.
 Загорюлько Т. М. Электрофизиологический анализ деятельности зрительного анализатора лягушки. Автореф. дисс. Л., 1954.
 Мантейфель Ю. Б., Тез. докл. IV Молодежн. научн. конфер. Инст. морфол. животных им. А. Н. Северцова, М., 1960.
 Ройтбак А. И., Тез. докл. I Закавказск. съезда физиол., биохим. и фармаколог., Тбилиси, 1948.
 (Рубашкин В.) Rubaschkin W., Arch. mikroskop. Anat., 62, 207, 1903.
 Сенп Е. К. История развития нервной системы позвоночных. М., 1959.
 Adrian E. D., Journ. Physiol., 105, № 1, 1946.
 Bartley S. H., Journ. exper. Psychol., 30, № 1, 1942.
 Bartley S. H., D. H. Bishop, Journ. Cell. comp. Physiol., 19, № 1, 1942.
 Капперс С. У. А. Die vergleichende Anatomie des Nervensystem der Wirbeltiere und des Menschen. 1921.

Поступило 6 VI 1962

REPRESENTATION OF VISUAL, AUDITORY AND SOMATO-SENSORY ANALYSERS IN THE FOREBRAIN HEMISPHERES OF THE FROG

By A. Ya. Supin and V. I. Guseynikov

From the Department of Physiology, Higher Nervous Activity M. V. Lomonosov University, Moscow

МАТЕРИАЛЫ К ХАРАКТЕРИСТИКЕ ВЫЗВАННЫХ РЕАКЦИЙ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ НЕЙРОНОВ СПИННОГО МОЗГА

Н. Н. Василевский

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

Для анализа механизмов регуляции и координации деятельности спинальных мотонейронов большое значение имеет изучение активности промежуточных нейронов (ПН) вентрального рога.

Многочисленные гистологические данные показывают морфологическое разнообразие ПН в этой области спинного мозга. Микроэлектродные исследования позволили точно изучить активность отдельных клеток, их функциональные связи и значение в регуляции рефлекторных реакций мотонейронов. Например, было обнаружено, что так называемые клетки Реншоу (КР) обуславливают антидромное торможение, посредством которого ограничивается и стабилизируется частота разрядов двигательных нейронов (Renshaw, 1946; Granit, Ström, 1951; Eccles a. o., 1960; Granit a. o., 1960, и др.).

Вильсон и Буржес (Wilson, Burges, 1962) описали ПН, у которых при антидромном раздражении передних корешков или мышечных нервов в отличие от КР фоновая активность угнетается. Авторы полагают, что эти ПН принимают участие в механизмах антидромного облегчения тонических и фазических мотонейронов.

По данным Колмодина и Скорглунда (Kolmodin, Skoglund, 1954). ПН вентрального рога имеют обширные связи с афферентными волокнами мышц, сухожилий и кожи задних конечностей. Коизуми, Юшияма и Брукс (Koizumi, Jushima, Brooks, 1959), Гранит с сотр. (Granit a. o., 1960) описали нисходящие возбуждающие и тормозные влияния ретикулярной формации среднего мозга на эту группу ПН.

Известно, что при ритмическом раздражении функциональное состояние нервных клеток спинного мозга изменяется (Костюк, 1959). Одним из возможных механизмов этого явления может быть изменение уровня поляризации мембраны отдельных нейронов, которое было показано в последнее время Кертисом и Экклсом (Curtis, Eccles, 1960) и Г. А. Вартаняном (1963а). При этом во время частой возбуждающей или тормозной синаптической стимуляции благодаря суммации отдельных ВПСИ или ТПСИ наблюдается устойчивый сдвиг мембранного потенциала мотонейронов. Устойчивый сдвиг может наблюдаться как при моно-, так и при полисинаптической стимуляции. Поскольку возможность участия ПН вентрального рога в полисинаптических реакциях двигательных клеток не исключена, представляет интерес изучить характер генерации пиковых потенциалов этой группы ПН при различных частотах афферентного раздражения.

Для этих целей была применена методика определения суммарной импульсной активности и оптимальных частот афферентной стимуляции

(Василевский, 1962; Вартанян и Василевский, 1963а). В настоящем сообщении приводятся данные о ПН, преимущественно расположенных в области переднего рога 7-го поясничного сегмента.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на взрослых кошках под нембуталовым наркозом (30—40 мг на 1 кг веса). Подробности подготовки животного к опыту описаны ранее (Вартанян и Василевский, 1963а, 1963б).

Стеклянные микроэлектроды, заполненные 0.6 М раствором K_2CO_4 с сопротивлением от 5 до 20 мег, с внешним диаметром кончика менее 1 мк, погружались в область серого вещества переднего рога со стороны заднебоковой поверхности спинного мозга через небольшие отверстия в мягкой мозговой оболочке. В части опытов во избежание кровотечения мягкая мозговая оболочка коагулировалась нагретой иглой на участке, равном примерно $\frac{1}{4}$ мм². Биопотенциалы с кончика микроэлектрода подавались на вход катодного повторителя, собранного на лампе 6Ж1Ж (сеточный ток 10^{-11} — 10^{-12} а, постоянная времени около 50 мсек.), а затем на усилители постоянного и переменного тока Универсального индикатора фирмы «Диза-электроник». Преимущественно отводились внеклеточные потенциалы, поскольку только в этих случаях удавалось длительное время сохранять неизменным функциональное состояние клетки и проводить многократные измерения активности нейрона.

Дифференцирование ПН от двигательных осуществлялось по форме и длительности пиковых потенциалов, а также по способности ПН реагировать на надпороговые раздражения высокочастотными пачками пиковых потенциалов. Для подавляющего большинства ПН, кроме КР, дополнительным признаком является отсутствие ответной реакции при раздражении вентральных корешков. В качестве КР рассматривались те нейроны, у которых при раздражении вентральных корешков наблюдались характерные высокочастотные пачки пиковых потенциалов с латентным периодом менее 1 мсек. (Eccles, Fatt, Koketsu, 1954; Frank, Fuortes, 1955, 1956).

Для возможности сопоставления активности отдельных нервных клеток все измерения проводились при максимальных раздражениях афферентных волокон, когда при частотах до 1 в 1 сек. наблюдается наибольшее число пиков в групповом разряде. Для раздражения использовались прямоугольные импульсы электрического тока длительностью 0.1 мсек., подаваемые на объект через разделительный трансформатор. Частота варьировалась от 0.5 до 500 в 1 сек. Каждая последующая серия ритмических раздражений применялась только после полного восстановления исходной величины группового разряда клетки. Обычно интервал составлял не менее 1—2 мин. При каждой частоте раздражения регистрировалось не менее 50 первых ответов нейрона; затем вычислялись средние числа пиков в отдельном разряде и параметр суммарной импульсной активности по методике, описанной ранее (Вартанян, Василевский, 1963а).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Почти все ПН вентрального рога обладают спонтанной активностью, частота которой чаще всего не превышала 100 в 1 сек.; только у нескольких клеток наблюдались более высокие частоты — до 200—250 в 1 сек.

Спонтанная импульсация в большинстве случаев представляла собой пиковые потенциалы, следующие один за другим более или менее ритмично. У некоторых ПН имелись высокочастотные группы пиковых потенциалов, содержащих от 2 до 6 отдельных пиков. Интервалы между пиками или группами, как правило, значительно варьировались. Примерно у половины нейронов, обладающих спонтанной ритмикой, при одиночном раздражении дорсальных корешков или нервов ипсилатеральной конечности наблюдалась вызванная активность в виде высокочастотных групп пиковых потенциалов. Количество пиков зависело от силы раздражения афферентных волокон. При силе, в 5—10 раз превышающей пороговую, число пиков достигало максимума (от 2 до 15 на одно раздражение). Большинство обследованных нейронов активировалось через полисинаптические связи. При этом латентные периоды, измеряемые от момента входа афферентного залпа в спинной мозг до первого пика в пачке, составляли от 2 до 11 мсек. Чаще всего латентный период был равен 4—5 мсек. Только у 4 нейронов из 58 были обнаружены моносинаптические связи с афферентными волокнами. Следует отметить, что моносинаптическую активацию удавалось наблюдать только в тех опытах, в которых раздражения наносились на перерезанные дорсальные корешки. При

любой силе раздражения наибольшее число пиков в групповых разрядах ПН наблюдалось только в случаях редкой частоты стимуляции (до 1—10 в 1 сек., а в отдельных случаях до 30—50 в 1 сек.). Сокращение числа пиков происходило за счет уменьшения временной плотности пиков в группе и общей длительности всей группы пиковых потенциалов (рис. 1). Чем чаще была частота раздражения, тем меньшее число пиков сохранялось в групповом разряде нейрона. При этом характерно менялась реакция ПН в каждой серии последовательно наносимых раздражений. Наибольшее

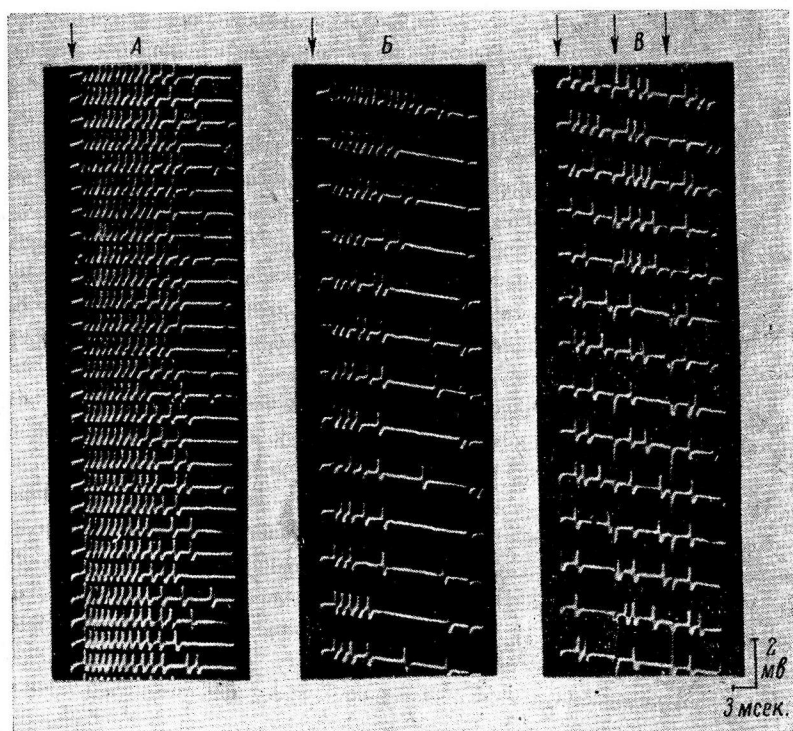


Рис. 1. Осциллограммы, показывающие изменения групповых разрядов ПН на серии максимальных раздражений дорсального корешка, наносимых с частотой 2 в 1 сек. (А), 40 в 1 сек. (Б) и 100 в 1 сек. (В).

Стрелки — моменты раздражения для каждой развертки. Регистрация внеклеточная на глубине 2.5 мм от заднебоковой поверхности спинного мозга.

число пиков в разряде было только на первое раздражение (рис. 1). На каждое последующее раздражение число пиков в пачке и их временная плотность постепенно уменьшались. Причем эти изменения происходили также тем быстрее, чем чаще наносились раздражения. Такой ход изменений реакции клетки при ритмическом раздражении афферентных волокон позволяет оценить импульсную активность нейрона только по усредненным показателям. Поэтому из 50 первых ответов вычислялось среднее число пиков в группе на каждый раздражающий импульс. На рис. 2, А показано изменение средней величины группового разряда нескольких ПН. Как видно, число пиков в группе изменяется по характерным кривым. Поскольку на нисходящей части кривых можно обнаружить точку перегиба (симметрии) кривых, эти кривые можно отнести к так называемым S-образным или логистическим кривым (Гаузе, Алпатов, 1930). Анализ этих кривых показывает, что существует определенная область частот, при которых изменения группового разряда ПН наиболее выражены. Эти частоты оказались не одинаковыми для отдельных нейронов

(от 10 до 150 в 1 сек.). Правее зоны резкого уменьшения группового разряда располагается область пессимальных частот (от 50 до 500 в 1 сек.), при которых реакция нейрона минимальна или полностью подавляется, за исключением нескольких первых разрядов. Во время пессимальной

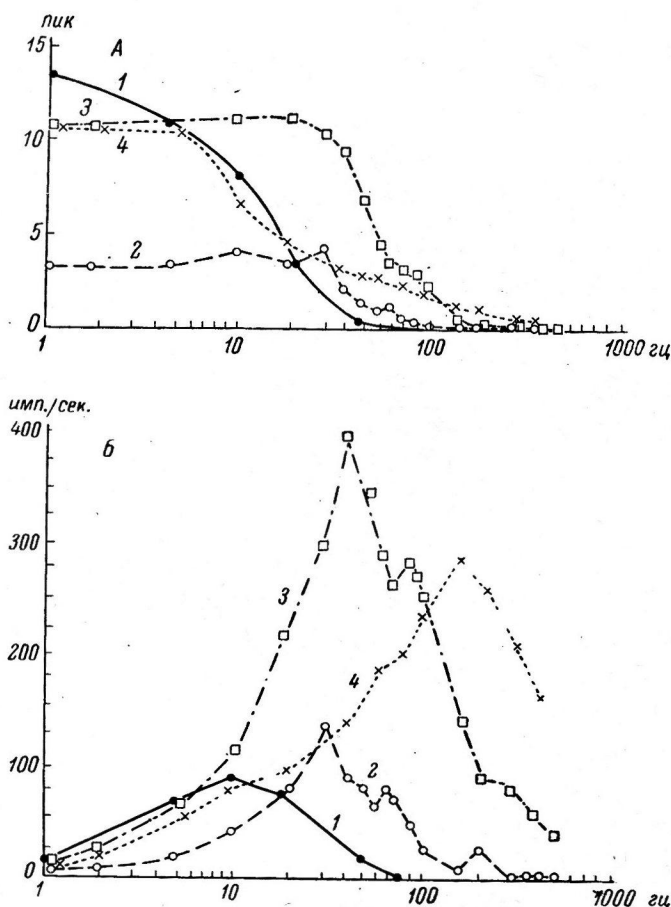


Рис. 2. Изменение среднего числа пиковых потенциалов в отдельных групповых разрядах и ПН вентрального рога на уровне L_7 при максимальном раздражении возрастающей частотой нерва двуглавой мышцы бедра (1, 4), бедренного нерва (2) и большеберцового нерва (3) ипсилатеральной конечности (А). Каждая точка графика — среднее из 50 первых ответов. На Б примеры вариаций СИА у тех же промежуточных нейронов.

По оси абсцисс — частота раздражения в 1 сек.; по оси ординат: на А — среднее число пиков в одном групповом разряде; на Б — СИА (в имп./сек.).

стимуляции у многих нейронов сохранялась спонтанная ритмическая активность.

На основе количественной характеристики группового разряда ПН при различных частотах раздражения была рассчитана суммарная импульсная активность (СИА). У всех ПН, активируемых ортодромно, графики суммарной импульсной активности имели характерную форму с выраженным пикообразным максимумом. Максимальные величины СИА были различными: от 10 до 400 пик./сек. Однако чаще всего наблюдались клетки, у которых СИА была равна 100—300 пик./сек. Эти значения СИА наблюдались при полисинаптической стимуляции и при частотах раздражения от 30 до 100 в 1 сек.

Различными были также и области оптимальных частот стимуляции. Максимумы СИА встречались при частотах от 10 до 300 в 1 сек. Вариации оптимальных частот раздражения и СИА можно видеть на примерах, приведенных на рис. 2, Б.

Клетки Реншоу (КР). В процессе исследования удалось наблюдать спонтанную и вызванную активность у 18 КР. Все КР имели спонтанную ритмическую активность в виде отдельных пиковых потен-

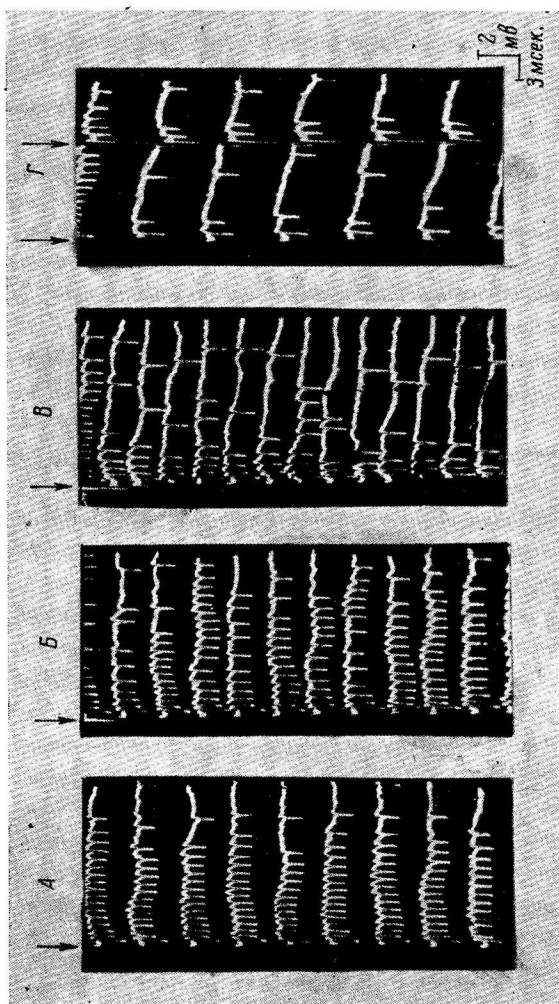


Рис. 3. Осциллограммы, иллюстрирующие изменения групповых разрядов клетки Реншоу на серии максимальных раздражений вентрального корешка L_7 с частотой 2 в 1 сек. (А), 5 в 1 сек. (Б), 30 в 1 сек. (Б) и 80 в 1 сек. (Г).
Регистрация внеклеточная на глубине 2.1 мм от заднебоковой поверхности мозга. Стрелки — момент раздражения.

циалов. Частота спонтанного ритма была несколько выше, чем у предыдущей группы ПН — от 50 до 200 в 1 сек. При увеличении силы раздражения вентрального корешка наблюдалось нарастание числа пиков в групповом разряде. При силе раздражения, равной 2—5 порогам, число пиков в группе достигало своего максимума от 9 до 27 пиков. Если частота раздражения передних корешков увеличивалась, то число пиков в группе сокращалось (рис. 3 и 4, А). Таким образом, общие закономерности изменения группового разряда были такими же, как у описанных выше ПН.

Характерными оказались кривые СИА. В отличие от ПН, у КР графики СИА имели своеобразную форму (рис. 4, Б). У всех клеток, начиная с частоты 20—30 в 1 сек., СИА достигала максимальных величин и удерживалась на этом уровне до частоты стимуляции 200—300 в 1 сек.

Выше этих частот кривая понижалась либо до нуля, либо до уровня исходного фона спонтанной имульсации. В области плато наблюдались некоторые колебания величины СИА, равные нескольким десяткам пиковых

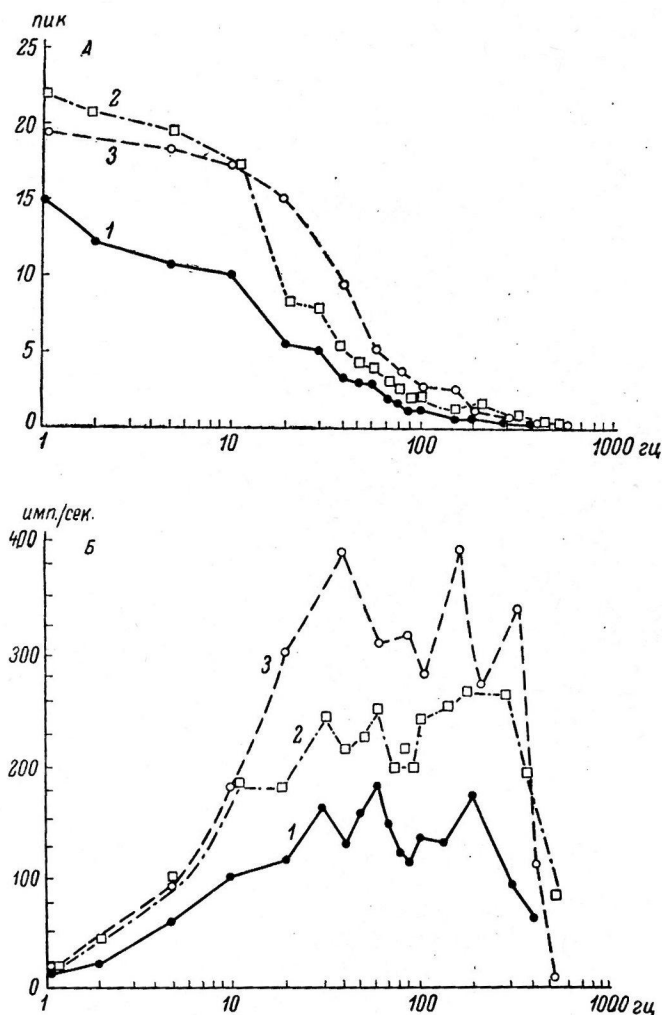


Рис. 4. Изменение среднего числа пиковых потенциалов в отдельных групповых разрядах у 3 клеток Реншоу (А, 1, 2 и 3) при максимальном раздражении возрастающей частотой ventralного поясничного корешка L_7 .
На Б — графики СИА у тех же нейронов.

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

потенциалов (20—40 пик). Максимальные значения СИА встречались от 160 до 400 пик./сек. Однако у большинства КР максимум СИА был равен 200—250 пик./сек.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приведенные данные показывают большое сходство реакций ПН ventralного рога с нейронами других участков серого вещества спинного мозга (S. Eccles, R. Eccles, Lundberg, 1960; Лебедев, 1962, и др.).

Обращают на себя внимание различия в свойствах разных ПН. В изучаемой совокупности нейронов оказались неодинаковыми почти все параметры, характеризующие импульсную активность нейронов (спонтанный

ритм, латентный период, величина максимального группового разряда, реакция на возрастающие частоты афферентной стимуляции, СИА, оптимальные частоты и т. д.). Подобные различия могут быть связаны со сложными взаимоотношениями ПН с афферентными волокнами и друг с другом в полисинаптических цепях. По мнению Фессара (1958), Блюма (Blum, 1962), А. Б. Когана (1962) и многих других, именно в полисинаптических структурах следует ожидать разнообразия реакций отдельных нейронов.

Представленные данные показывают, что при редких частотах раздражения ПН способны генерировать высокочастотные пачки пиковых потенциалов, посредством которых может оказываться на последующие клетки мощное, но кратковременное синаптическое воздействие. При частой стимуляции, когда пачка в значительной степени редуцируется, большинство ПН все же способны создавать разнообразные последовательности пиковых потенциалов в течение сравнительно длительного времени. У большинства клеток частота импульсации может составлять сотни пиков в 1 сек. Такие частоты вполне достаточны для создания устойчивых сдвигов мембранных потенциалов мотонейронов и других клеток (Curtis, Eccles, 1960; Вартанян, 1962).

Выше был показан различный ход изменений СИА у ПН, активируемых со стороны дорсальных корешков, и у КР. Если у первой группы нейронов оптимум по частоте стимуляции занимает узкую полосу, то у второй группы нейронов (КР) диапазон оптимальных частот значительно расширяется (с 20—30 до 200—300 в 1 сек.).

В анализе причин этих различий целесообразно учитывать следующие факторы: 1) изменения функционального состояния синаптических механизмов (Lloyd, 1957; Костюк, 1959; Curtis, Eccles, 1960; Шаповалов, 1961, 1962); 2) изменения функционального состояния нейронов в ходе ритмической стимуляции (Вальдман, Шаповалов и Арушанян, 1962, и др.); 3) особенности функциональных свойств афферентных волокон и их неоднородность.

Поскольку первые два фактора достаточно полно изложены в цитируемых источниках, остановимся более подробно на последнем. Тот факт, что максимальные величины группового разряда у ПН наблюдаются при силе раздражения в 5—10 раз большей, чем пороговая, связан, по-видимому, с тем, что эти ПН функционально связаны со всеми тремя группами волокон периферических нервов и дорсальных корешков (Hunt, 1954; Gasser, 1960; Perl, 1962, и др.). Тонкие волокна группы IV, II и III, как известно, имеют относительно небольшую скорость проведения (Erlanger, Gasser, 1937), а следовательно, являются наименее лабильными и неспособными воспроизводить высокие ритмы стимуляции. Поэтому при высоких частотах синаптическое воздействие будет связано только с наиболее лабильными и возбудимыми афферентными волокнами каждого нерва, с которого активируется нейрон. Гистологические данные показывают, что в нервах задних конечностей у кошек имеется различный по диаметру состав волокон (Erlanger, Gasser, 1937). Поэтому в отдельных нервных стволах при ритмических раздражениях будет неодинаково изменяться и частота афферентной импульсации.

При стимуляции нервов или задних корешков, особенно в случае полисинаптических реакций, раздражению подвергаются не только волокна, вызывающие возбудительные эффекты, но и волокна, связанные с тормозными реакциями (Костюк, 1961). Кроме того, при возрастании частоты ритмической стимуляции тормозные процессы усиливаются (Jefferson, Schlapp, 1953; Костюк, 1959; Квирквелия, 1962). Таким образом, функциональные изменения в пре- и постсинаптическом аппарате, относительно низкая лабильность части афферентных волокон в сочетании с углублением тормозного процесса являются теми причинами, которые ограничивают интенсивность синаптического воздействия на

ПН со стороны афферентных волокон. Сочетание всех этих факторов, возможно, определяет особенности изменения импульсной активности ПН, активируемых через дорсальные корешки.

КР, как было показано Экклсом и сотр. (J. Eccles, R. Eccles, Iggo, Lundberg, 1961), подвергаются исключительно мощной синаптической стимуляции от высоколабильных коллатералей аксонов мотонейронов, что при ритмической стимуляции в значительной мере способно замедлять развитие пессимальных процессов в пре- и постсинаптических частях нейрона. Поэтому КР сохраняют импульсную активность на высоком уровне при частоте стимуляции от 20 до 300 в 1 сек.

В настоящее время еще мало данных, позволяющих представить полную картину функциональных связей ПН как с мотонейронами, так и друг с другом. Подробный нейрофизиологический анализ этих связей — задачи будущих исследований.

ВЫВОДЫ

1. Функциональные свойства (суммарная активность, оптимальные частоты афферентной стимуляции, относительная лабильность) промежуточных нейронов вентрального рога спинного мозга различны. Большинство нейронов этой группы активируется полисинаптически. Максимум СИА варьирует от 10 до 400 в 1 сек. Оптимальная частота афферентной стимуляции встречается в пределах от 10 до 300 в 1 сек.

2. Вариации функциональных свойств, возможно, определяются особенностями функциональной организации полисинаптических структур сегментарного аппарата спинного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

- Вальдман А. В., А. И. Шаповалов, Э. В. Арушанян. В сб.: Проблемы лабильности, парабоза и торможения, 46, М., 1962.
- Вартамян Г. А., Рефер. докл. Конфер. по пробл. нейрокибернетики, 7, Ростов-на-Дону, 1962.
- Вартамян Г. А., Н. Н. Василевский, ДАН СССР, 149, 1, 210, 1963а; Физиолог. журн. СССР, 49, № 4, 398, 1963б.
- Василевский Н. Н., Рефер. докл. Конфер. по пробл. нейрокибернетики, 8, Ростов-на-Дону, 1962.
- Гаузе Г. Ф., В. В. Алпатов. Журн. exper. биол., 6, № 4, 408, 1930.
- Квирквелия Л. Р., Сообщ. АН Груз. ССР, 28, № 5, 601, 1962.
- Коган А. Б., Рефер. докл. Конфер. по пробл. нейрокибернетики, 16, Ростов-на-Дону, 1962.
- Костюк П. Г. Двухнейронная рефлекторная дуга. М., 1959; Физиолог. журн. СССР, 47, № 10, 1241, 1961.
- Лебедев В. П., Физиолог. журн. СССР, 48, № 10, 563, 1962.
- Фессар А. В. (1958). В сб.: Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности, 147. Изд. АН СССР, М., 1962.
- Шаповалов А. И., ДАН СССР, 141, 5, 1267, 1961; Физиолог. журн. СССР, 48, № 8, 907, 1962.
- Blum M., Symp. Principles of self-organization, 95, Perg. Press, 1962.
- Curtis D. R., J. C. Eccles, Journ. Physiol. (L.), 150, 2, 374, 1960.
- Eccles J. C., R. M. Eccles, A. Iggo, A. Lundberg, Journ. Physiol. (L.), 159, 2, 461, 1961.
- Eccles J. C., R. M. Eccles, A. Lundberg, Journ. Physiol. (L.), 154, 1, 89, 1960.
- Eccles J. C., P. Fatt, K. Koketsu, Journ. Physiol. (L.), 126, 3, 524, 1954.
- Erlanger J., H. S. Gasser. Electrical signs of nervous activity, Pennsylvania, 1937.
- Frank K., M. Fuortes, Journ. Physiol. (L.), 130, 3, 625, 1955; 131, 2, 424, 1956.
- Gasser H., Journ. gen. Physiol., 43, 927, 1960.
- Granit R., G. Ström, Journ. Neurophysiol., 14, 2, 113, 1951.
- Granit R., J. Haase, L. Ratledge, Journ. Physiol. (L.), 154, 2, 308, 1960.
- Hunt C. C., Journ. gen. Physiol., 28, 7, 117, 1954.
- Jefferson A. A., W. Schlapp, Symp. The Spinal Cord, Ciba Found., Boston, 1953.

- Koizumi K., J. Jushijama, C. Brocks., Journ. Physiol., 9, 3, 282, 1959.
Kolmodin G. M., C. R. Ckoglund, Experientia, 10, 12, 505, 1954.
Lloyd D. P. C., Journ. gen. Physiol., 40, 3, 427, 435, 1957.
Perl E. R., Journ. Physiol. (L.), 194, 3, 430, 1962.
Renshaw B., Journ. Neurophysiol., 9, 2, 191, 1946.
Wilson V. J., P. R. Burgess, Journ. Neurophysiol., 25, 3, 392, 1962.

Поступило 25 III 1963

CONTRIBUTION TO CHARACTERISTICS OF EVOKED RESPONSES OF INTER-
NUNCIAL SPINAL NEURONES

By *N. N. Vassilevski*

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

МНОЖЕСТВЕННЫЕ РАЗРЯДЫ И РИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ СПИННОГО МОЗГА ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ ЧЕРЕЗ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ МИКРОЭЛЕКТРОД

А. И. Шаповалов

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

Исследование электрических ответов двигательных клеток спинного мозга, активируемых через синаптические пути, показывает, что их ритмическая деятельность во многом зависит от изменений, локализующихся непосредственно в постсинаптической мембране, генерирующей потенциал действия (Araki, Otani, 1959; Шаповалов, 1962а, 1963а). Для дальнейшего уточнения характера явлений, возникающих в мембране во время ритмической активности, необходимо детально рассмотреть способность нейронов отвечать повторными разрядами на прямое раздражение. В настоящей работе с помощью внутриклеточных микроэлектродов изучались возникновение множественных ответов при аппликации толчков раздражающего тока большой длительности и ритмическая активность при прямом тетаническом раздражении различных клеточных элементов спинного мозга. Объектом исследования служили не только сома двигательных и промежуточных нейронов, но также их внутримозговые аксоны и первичные афферентные волокна.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на кошках, децеребрированных на уровне задних бугров четверохолмия или наркотизированных нембуталом (35—40 мг/кг интраперитонеально). В последнем случае опыт начинали не ранее чем через 5—8 часов после введения нембутала. К этому времени рефлекторная деятельность животных восстанавливалась и электрические реакции нейронов и их чувствительность к фармакологическим веществам возвращались к норме. Животные обездвигивались миорелаксантами и подключались на искусственное дыхание.

Для идентификации клеточных элементов, проводимой общепринятым способом (Frank, 1959), использовали раздражение центральных концов перерезанных передних и задних корешков. Перерезка корешков производилась для ограничения фоновой активации нейронов, которая оказывает влияние на чувствительность последних к поляризующему току (Sasaki, Otani, 1961, 1962). Отведение потенциалов осуществлялось внутриклеточно от единиц 7-го грудного и 1-го поясничного сегментов.

Прямое раздражение нейронов проводили с помощью двухканальных (Шаповалов, 1960; Костюк, Шаповалов, 1960а, 1960б) и одноканальных микроэлектродов с диаметром кончика менее 1 мк и сопротивлением 5—20 Мом. В последнем случае один и тот же микроэлектрод служил для пропускания тока через клетку и для регистрации ее активности. Известно, что каждый из указанных методов прямого раздражения имеет свои преимущества и недостатки (Экклс, 1959). Ввиду того, что объектом исследования служили не только мотонейроны, обладающие значительными размерами, но также промежуточные нейроны и внутримозговые аксоны, которые особенно чувствительны к повреждающему действию микроэлектродов, было сочтено целесообразным значительную часть опытов провести с помощью одноканальных микроэлектродов. Использование последних позволяло получать более стабильные ответы от элементов малой величины.

Для компенсации падения потенциала на сопротивлении микроэлектрода, создаваемого пропусканием поляризующего тока, была использована мостовая схема

(рис. 1), сходная с примененной Араки и Отани (Araki, Otani, 1955) и Фрэнком и Фуортсом (Frank, Fuortes, 1956).

В качестве раздражающих стимулов служили прямоугольные толчки тока от электронного стимулятора. Стимулятор включался в цепь через входной каскад с радиочастотной связью, служивший изолирующим устройством для устранения связи между землей и микроэлектродом через стимулятор. Микроэлектрод соединялся с генератором тока через сопротивление 100 Мом (R_1). После попадания микроэлектрода в клетку разряд потенциала покоя мембраны через цепь моста предотвращался с помощью компенсатора, состоящего из переменного сопротивления и батареи, напряжение которой включалось навстречу напряжению, создаваемому клеткой. Компенсация моста осуществлялась с помощью переменных сопротивлений R_2 и R_3 . С целью наведения на клетку импульсов с замедленным фронтом нарастания в раздражающую цепь (рис. 1, В) с помощью переключателя могли вводиться емкости разной величины (2—10 мкф).

Регистрация активности нейронов проводилась с помощью усилителя постоянного тока с катодным повторителем на входе (рис. 1, А), к сетке которого присоединялись микроэлектрод и сопротивление R_1 . Для определения величины раздражающего тока падение напряжения на сопротивлении R_5 подавалось на вход (катодный повторитель) второго усилителя постоянного тока (рис. 1, Б). Это позволяло одновременно регистрировать два процесса: величину и форму подаваемых на микроэлектрод напряжений и электрическую активность исследуемой клетки. Сила тока рассчитывалась по закону Ома, исходя из численных значений подаваемого напряжения и сопротивления цепи ($R_5 + R_1$). В части опытов определение силы тока производилось с помощью зеркального гальванометра. Оба метода определения силы тока давали однозначные результаты.

После попадания микроэлектрода в клетку ритмические ответы последней вызывались как путем прикладывания сравнительно продолжительных стимулов (до 50 мсек.), так и нанесением серий коротких толчков (длительностью 1—5 мсек.) разной частоты (до 600 в 1 сек.). Стимулы длительностью 50 мсек. были выбраны для изучения множественных разрядов двигательных и промежуточных нейронов потому, что при синаптической активации средняя продолжительность полисинаптических возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП), а также групповых разрядов вставочных нейронов составляет примерно 40—50 мсек. При активации такими толчками аксонов разряд в большинстве случаев приходился на первые 5—20 мсек. с момента включения тока. Однако, для того чтобы иметь возможность сравнить ответы различных элементов в одинаковых методических условиях, для стимуляции аксонов также применялись стимулы длительностью до 50 мсек. Записи осциллограмм проводились с помощью шлейфов № 2 к осциллографу МПО-2, имеющих собственную частоту колебаний 10 кгц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Прямое раздражение мотонейронов. Групповые разряды потенциалов действия (ПД) мотонейронов возникали в случае пропускания через микроэлектрод, введенный в сом, тока выходящего

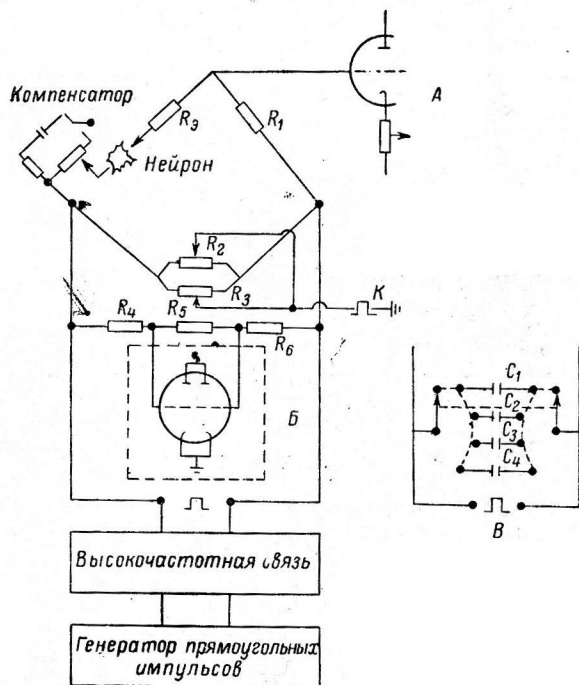


Рис. 1. Схематическое изображение раздражающей и отводящей цепи.

А — входной каскад усилителя для регистрации клеточных потенциалов; Б — входной каскад усилителя для регистрации подаваемого на микроэлектрод напряжения; В — переключатель для ввода емкостей (C_1 — C_4) в цепь раздражения. R_2 — сопротивление микроэлектрода. К — калибратор. R_1 — 100 Мом; R_2 — 10 к; R_3 — 220 к; R_4, R_6 — 510 к; R_5 — 110 к.

из клетки направления, амплитуда которого превышала пороговую величину ($4-12 \cdot 10^{-9}$ а). Характерным свойством множественных разрядов мотонейронов было наличие локальной деполяризации, предшествующей ПД — препотенциала. Интервал между 1-м и 2-м ПД был всегда значительно больше латентного периода 1-го ПД и короче интервалов между последующими импульсами. Вследствие прогрессивного увеличения интервалов между ПД частота разряда к концу толчка была наименьшей. Увеличение интервала свидетельствует о наличии в клетке процессов, приводящих к частичной инактивации возбуждающего действия постоянного стимула. При неизменной амплитуде толчков количество ПД в разряде варьировало в незначительных пределах, причем разница между числом ПД не зависела от числа последних. Поэтому количество ПД, составляющих множественный разряд, мотонейрона при данной силе и длительности (50 мсек.) одиночного толчка, может быть обозначено числом $n \pm 1$. По мере увеличения силы раздражающего тока количество ПД в разряде увеличивалось (рис. 2, А), что сопровождалось повышением скорости нарастания препотенциалов. Зависимость между частотой разряда и силой деполяризующего тока была линейной. Пример такой зависимости для одного мотонейрона показан на рис. 6, А2. Хотя у разных двигательных клеток максимальная частота разрядов и отношение между ритмикой и силой деполяризующего тока были неоднозначны, линейный характер зависимости сохранялся. Следует отметить, что зависимость между силой и частотой чаще выражалась не прямой линией, а несколько изогнутой кривой, обращенной выпуклостью к оси ординат. Иногда она имела S-образную форму (примеры показаны на рис. 6, А2). В первом приближении указанные отклонения можно объяснить разной скоростью развития процесса инактивации мембраны под влиянием избыточной деполяризации. Кроме индивидуальных особенностей мотонейронов, на зависимость между частотой ПД разрядов и деполяризующим током влияли наркотические вещества (уретан, эфир, нембутал, гексенал), которые уменьшали способность клеток к генерации множественных разрядов. При увеличении силы тока и частоты генерируемых клеткой импульсов происходило постепенное уменьшение амплитуды и увеличение продолжительности ПД. Наименьшим изменениям подвергался 1-й ПД ритмической серии. Максимальное количество ПД, распространяющихся на сому мотонейрона, составляло 10 за 50 мсек, что дает 200 импульсов в 1 сек. Принимая во внимание неравномерность интервалов между первым и последующими ПД, можно заключить, что частота ПД, распространяющихся на сомато-дендритическую мембрану за более короткие отрезки времени (15—20 мсек.), может достигать 300 и более в 1 сек.

Если сила раздражающих толчков продолжала повышаться и после достижения данным мотонейроном максимальной частоты разряда (рис. 2, А), то это приводило к резкому уменьшению амплитуды ПД, к частичному или полному прекращению распространения ПД на тело клеток и, наконец, к блокированию даже компонентов, соответствующих ПД низкوپорговой зоны мотонейрона. Величина силы тока, вызывающая указанные изменения при длительности толчка 50 мсек., колебалась от 3 до $5-8 \cdot 10^{-8}$ а (средне арифметическое из 14 нейронов $4.7 \pm 1.2 \cdot 10^{-8}$ а). Легче всего депрессия разрядов возникала в мотонейронах, имеющих более низкий потенциал покоя (около 60 мв) и обнаруживающих «спонтанную» ритмическую активность.

Множественные разряды мотонейронов могли возникать и под воздействием медленно нарастающих стимулов (рис. 2, А). В последнем случае они характеризовались большим латентным периодом, достигающим десятков миллисекунд и сравнительно невысокой частотой (не выше 100—120 в 1 сек.). Ритмическая активность мотонейронов вызывалась также короткими толчками (1—5 мсек.) деполяризующего тока при на-

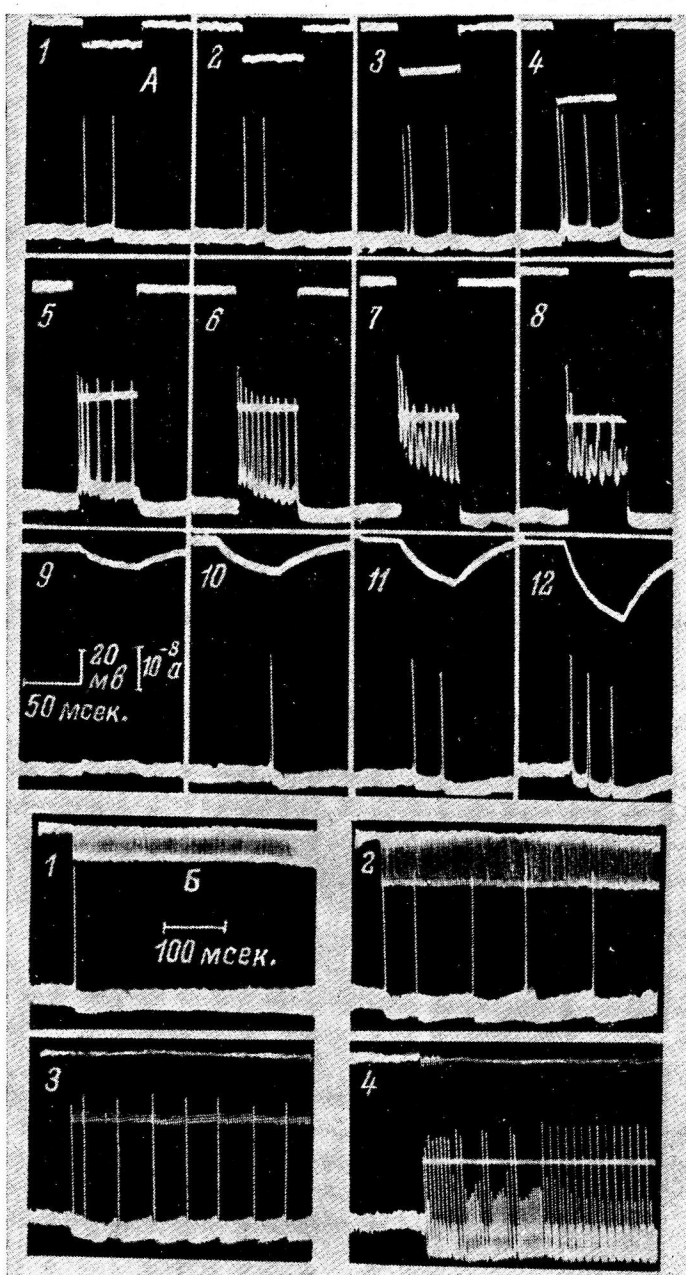


Рис. 2. Множественные разряды (А) и активность при тетаническом раздражении мотонейрона (Б).

А — увеличение силы прямоугольных толчков (1—8) и толчков с медленным нарастанием (9—12); Б — увеличение силы раздражения (1—4) при неизменной (200 в 1 сек.) частоте тетанизации стимулами длительностью около 1.5 мсек. Верхний луч используется для регистрации раздражающих стимулов, нижний — для ответов клетки.

несении их с определенной частотой. При использовании стимулов одинаковой длительности и частоты, но разной силы, обнаруживалось увеличение частоты разрядов по мере усиления раздражения (рис. 2, Б). Зависимость между частотой ПД и амплитудой толчков также была линейной (кривая 1, рис. 6, Б).

Особенностью разрядов, вызываемых прямым тетаническим раздражением стимулами длительностью 1—2 мсек., было более быстрое по сравнению с длительными толчками появление признаков блокирования распространения ПД на сому, что может быть обусловлено значительной продолжительностью рефрактерности последней и наличием интенсивной следовой гиперполяризации. В этих условиях короткий стимул успевает активировать низкопороговую зону начального сегмента, но ПД последнего не распространяется на сому, вследствие падения ее возбудимости и прекращения облегчающего действия катодического стимула. Аналогичные условия возникали и при использовании длительных толчков, если выключение тока осуществлялось после возникновения ПД начального сегмента, но еще до начала развития соматического компонента ПД. При тетанизации короткими надпороговыми толчками неизменной силы, но разной частоты, наблюдалось, так же как при моносинаптическом раздражении (Шаповалов, 1963а), сравнительно небольшое изменение частоты ПД в диапазоне частот от 10—20 до 150—200 в 1 сек. (рис. 3). Дальнейшее повышение частоты стимуляции сопровождалось прогрессивным урежением разрядов вскоре после начала раздражения. Разряды мотонейронов, вызываемые тетанической стимуляцией с частотой 300—400 в 1 сек., вследствие суммации раздражения были весьма похожи на разряды, возникающие при пропускании через клетку постоянного тока. Ввиду большой противоречивости данных литературы о величине постоянной времени мотонейронов (Rall, 1960; Eccles, 1961), трудно точно подсчитать, когда ритмическое раздражение превращается в поляризацию слегка пульсирующим постоянным током.

Прямое раздражение промежуточных нейронов. Множественные разряды промежуточных нейронов легко вызываются прямоугольными толчками деполяризующего тока. Для получения группового ответа требуется значительно меньшая сила тока, чем в случае двигательных клеток (рис. 4 и 6). На рис. 4 показаны множественные разряды одной и той же клетки при раздражении прямоугольными толчками, стимулами, нарастающими по экспоненте, и влияние на ее ответы уретана.

Так же, как и при отведении от сомы мотонейронов, в промежуточных клетках обнаруживается наличие ясно выраженных препотенциалов, крутизна нарастания которых и частота разрядов увеличиваются по мере повышения интенсивности стимуляции. Интервалы между 1-м и 2-м ПД короче интервала между 2-м и 3-м ПД, и все последующие интервалы несколько длиннее предыдущих. Таким образом, несмотря на более медленную аккомодацию (Koizumi а. о., 1960), промежуточные нейроны также обнаруживают заметное урежение частоты разряда при большой длительности постоянного по величине раздражителя. Максимальная частота ПД группового ответа, вызываемого толчками 50 мсек., составляет 300—500 импульсов в 1 сек., а при более коротких стимулах (15—20 мсек.) может достигать 600—800 в 1 сек. Зависимость между силой тока и частотой разряда носит линейный характер (кривая 4, рис. 6, А). Зависимости, полученные от разных промежуточных клеток (рис. 6, А1), отличаются по градиенту нарастания. Так же как в случае мотонейронов, они могут приближаться к прямой линии, обнаруживать вогнутый характер, или иметь форму S-образной кривой. Под влиянием наркотиков способность к генерации повторных разрядов уменьшается. Отличительной способностью промежуточных нейронов является хорошая способность возбуждаться медленно развивающимися во времени

стимулами. В указанном случае ПД могут возникать не только на восходящей, но и на нисходящей фазе толчков, т. е. частота разрядов хорошо соответствует течению изменяющегося во времени стимула. При определенных значениях скорости нарастания деполяризующего тока воз-

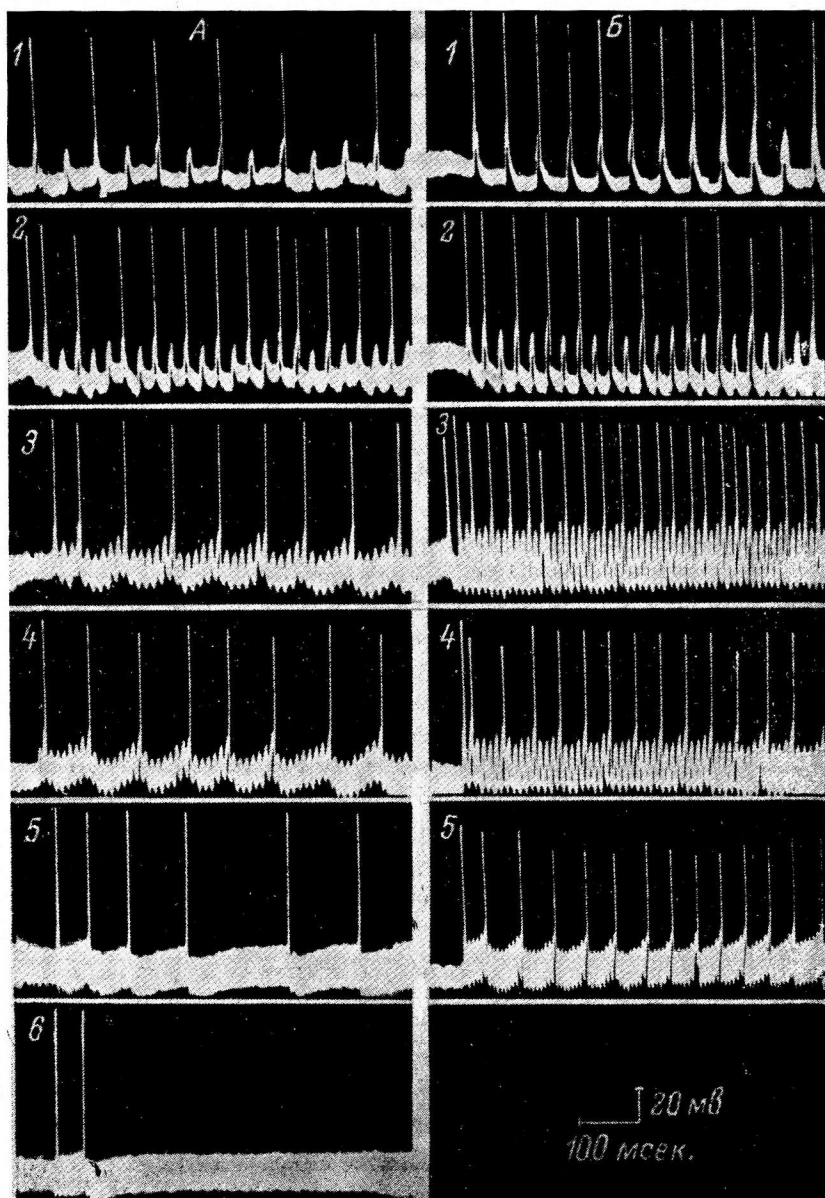


Рис. 3. Тетаническое раздражение мотонейрона стимулами разной частоты.

А — сила раздражающего тока $1.4 \cdot 10^{-8}$ а, Б — $2.1 \cdot 10^{-8}$ а. 1—6 — увеличение частоты. Длительность толчков около 4 мсек.

никавший в клетке разряд отличался сохранением неизменного интервала между ПД (рис. 4, Б, 3—6). Такой характер множественного разряда, вероятно, отражает наступление равновесия между процессами возбуждения и инактивации. Таким образом, различная группировка разрядов может соответствовать не только интенсивности раздражи-

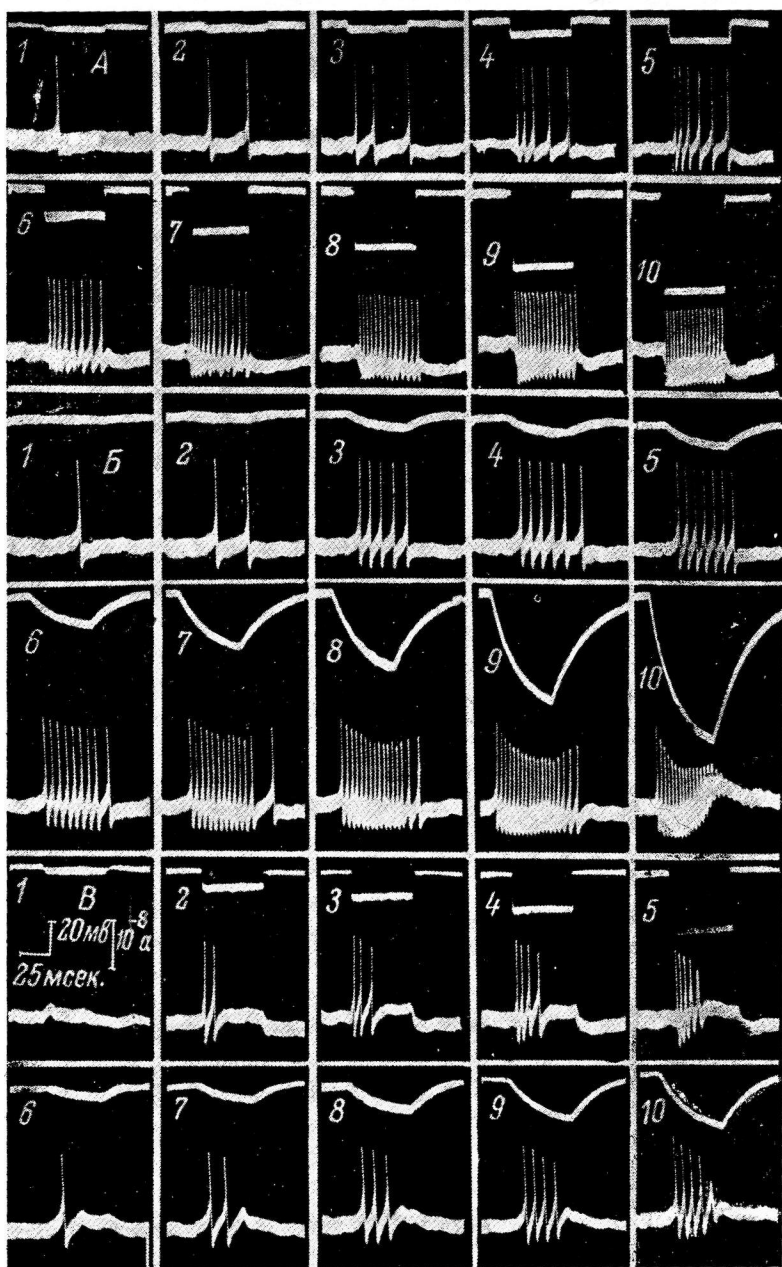


Рис. 4. Множественные разряды промежуточного нейрона при стимуляции прямоугольными толчками (А), стимулами с постепенным нарастанием (Б) и влияние на множественные разряды уретана 0.8 г/кг (В).

1—10 — увеличение силы раздражения. Смещение луча, регистрирующего ответы клетки при больших величинах деполяризующего тока, обусловлены неполной компенсацией.

теля, но и сигнализировать о его изменении в сторону увеличения или ослабления. Толчки большой силы вызывали уменьшение амплитуды ПД, наступающие градуально. Иногда в процессе угнетения разрядов под влиянием избыточной деполяризации происходило разделение ПД на два компонента, как это имеет место в двигательных нейронах. Вставочные нейроны также отвечали на стимуляцию короткими стимулами высокой частоты. Зависимость между частотой ПД и амплитудой тетанических стимулов имела линейный характер (рис. 6, Б).

Прямое раздражение внутримозговых аксонов. Внутримозговые аксоны, прокалываемые микроэлектродом, были подразделены на 3 основные группы: 1) первичные афферентные волокна, дающие одиночный ПД на каждый афферентный стимул с очень коротким латентным периодом; 2) аксоны промежуточных нейронов, дающие множественные разряды при афферентном раздражении; 3) моторные аксоны, отвечающие 1 к 1 на антидромные стимулы. Общим свойством всех указанных элементов наряду с короткой продолжительностью ПД является низкий порог раздражения ($0.5-2 \cdot 10^{-9}$ а) и отсутствие выраженных препотенциалов. ПД, возникающие в ответ на длительные толчки уже при силе, одна превышающей порог, возникали с очень коротким интервалом, однако разряд заканчивался обычно уже через 5—20 мсек. после включения тока, несмотря на длительно действующее раздражение (рис. 5). При увеличении силы раздражения амплитуда ПД заметно уменьшалась. Уменьшение амплитуды разрядов нельзя было отнести за счет рефрактерности, так как, например, в случае аксонов промежуточных клеток (рис. 5, А), афферентные стимулы вызывали множественные разряды высокой частоты и большой длительности, состоящие из почти неизменных по амплитуде ПД. Способность отвечать разрядами на стимулы с медленным нарастанием была выражена еще слабее, чем у мотонейронов. Зависимость между силой раздражения и частотой множественного разряда была линейной (кривые 1, 3, рис. 6, А).

Внутримозговые аксоны воспроизводят без трансформации раздражающие ритмы с частотой 400—600 в 1 сек. Если частота стимулов остается постоянной, но изменяется их амплитуда, то частота воспроизводимого ритма может быть различной (рис. 5, Б). Зависимость между амплитудой толчков тетанической серии и частотой ПД носит линейный характер (рис. 6, Б). Несмотря на хорошо выраженную способность внутримозговых волокон воспроизводить высокие ритмы раздражения, частота ПД заметно уменьшается по мере продолжения стимуляции, что особенно заметно, когда амплитуда толчков не намного превышает порог. Урежение отчетливо проявляется через 15—50 мсек. после начала стимуляции. Это свойство внутримозговых волокон обладает известным сходством с увеличением интервала между ПД при использовании для раздражения клеток толчков большой длительности, а кривые, отражающие этот процесс, напоминают кривые адаптации рецепторов (рис. 5, Г). Использование супрамаксимальных толчков, даже длительностью 1—2 мсек., но высокой частоты, сопровождалось уменьшением амплитуды ПД.

Данные, полученные в результате прямого ритмического раздражения внутримозговых аксонов, хорошо совпадают с данными, наблюдаемыми в условиях внеклеточного отведения от одиночных узлов Ранье миелинизированных нервов земноводных (Kitamura, 1961).

Анодразмыкательные ответы нейронов спинного мозга. Разряды клеток спинного мозга могли быть вызваны не только замыканием катода, но и при выключении тока, входящего в клетку направления. При отведении от двигательных клеток были получены результаты, согласующиеся с данными Фуками (Fukami, 1962). Латентный период и число анодразмыкательных ПД мотонейрона, возникающих обычно только в клетках с низким мембранным потенциалом (ниже 60 мв), не находились в прямой зависимости от силы гиперполя-

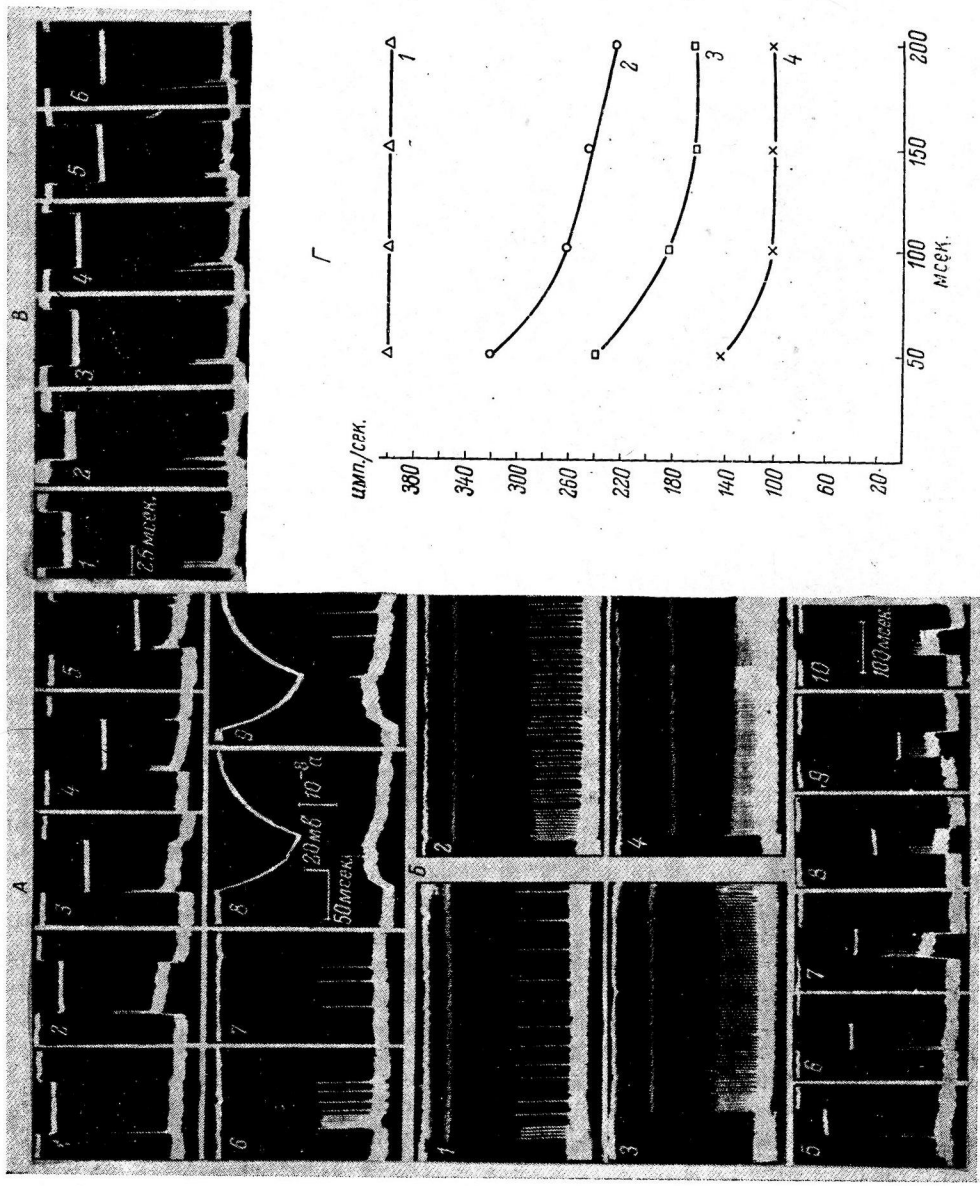
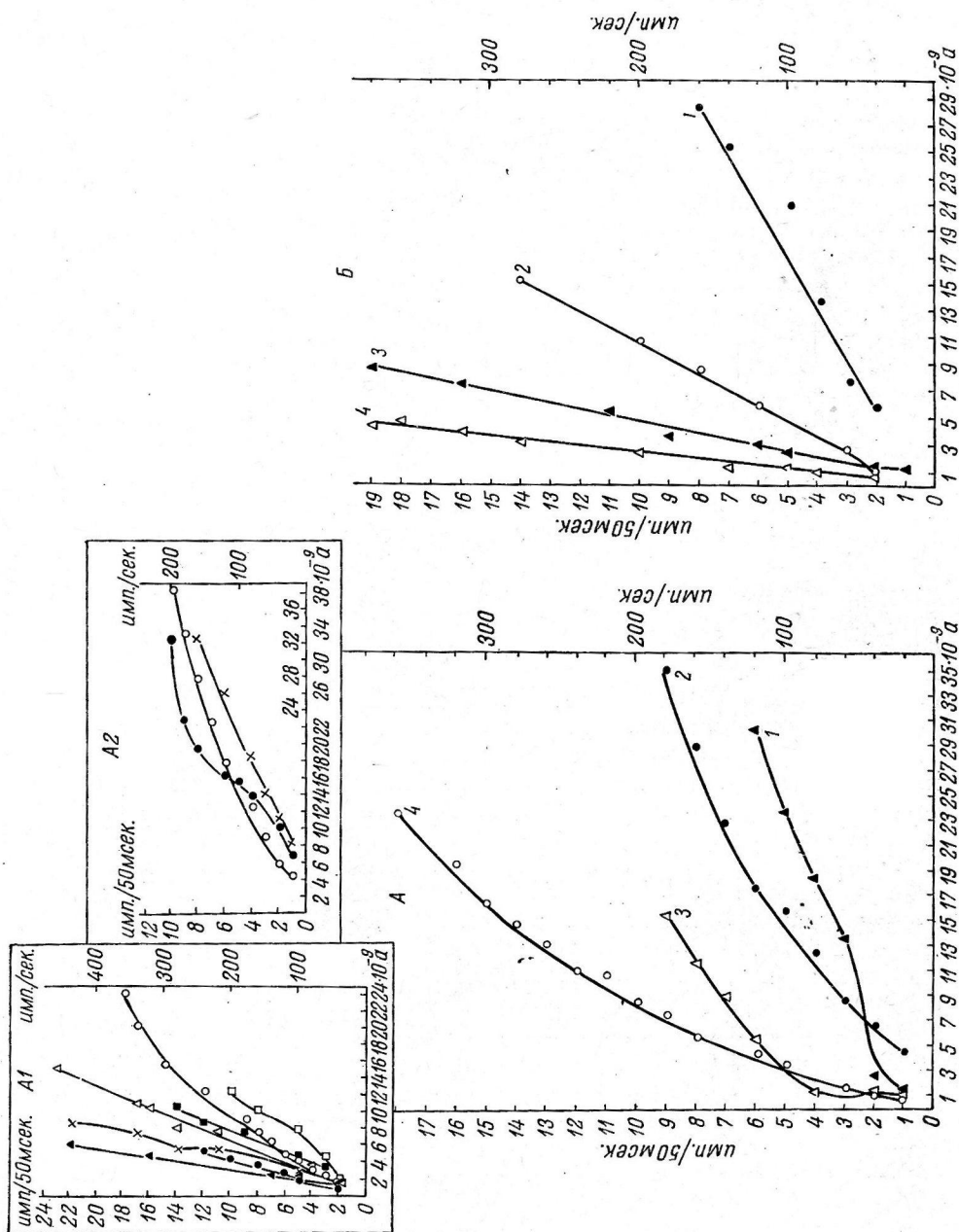


Рис. 5. Множественные разряды и ритмическая активность внутримозговых волокон.

А — ответы аксона промежуточной клетки на прямоугольные толчки раздражающего тока возрастающей силы (1—5), одиночный афферентный стимул (6) обозначен точкой, спонтанные разряды (7) и ответы на толчки с медленным фронтом нарастания (8, 9). В — ответы моторного аксона на тетаническое раздражение с частотой 400 в 1 сек. стимулами длительностью около 1 мсек., возрастающей силой (1—10). В — множественные разряды на вяного афферентного волокна на прямоугольные толчки возрастающей силы (1—6) и одиночные афферентные стимулы на 2, 4, 6. Смесения *луча*, регистрирующего отклики клеток при больших величинах дисполяризующего тока, обусловлены неполной компенсацией. Г — зависимость между частотой ПД аксона промежуточной клетки и временем раздражения при неизменной частоте тетанизации (400 в 1 сек.) и разной амплитуде стимулов. По оси *ординат* — частота воспроизводимого ритма, по оси *абсцисс* — продолжительность стимуляции. 1 — $1.1 \cdot 10^{-8} \text{ а}$; 2 — $7.4 \cdot 10^{-8} \text{ а}$; 3 — $3.7 \cdot 10^{-8} \text{ а}$; 4 — $1.8 \cdot 10^{-8} \text{ а}$.

Рис. 6. Зависимость между силой деполяризующего тока и частотой ПД различных клеточных элементов спинного мозга.

А — частота разрядов моторного аксона (1), сомы мотонейрона (2), аксона промежуточного нейрона (3) и сомы промежуточного нейрона (4) при аппликации прямоугольных толчков длительностью 50 мсек.; А1 — кривые, полученные от семи различных промежуточных нейронов; А2 — кривые, полученные от трех различных мотонейронов. Б — частота ПД мотонейрона при стимуляции с частотой 200 в 1 сек. толчками разной силы (1); ПД промежуточной клетки при тетанизации стимулами с частотой 400 в 1 сек. (2); ПД моторного аксона (3) и аксона промежуточного нейрона (4) при тетанизации стимулами с частотой 400 в 1 сек.



ризации. Однако при отведении от вставочных нейронов и внутримозговых афферентных аксонов число возникающих пиков, их частота и латентный период разряда находились в прямой зависимости от силы толчка гиперполяризующего тока. С увеличением силы тока частота разрядов увеличивалась, а латентный период уменьшался.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные выявляют определенное сходство между ответами различных клеточных элементов спинного мозга на прямое раздражение. Все они обнаруживают линейную зависимость между частотой ритмики и силой раздражения как при аппликации толчков большой длительности, так и при тетаническом раздражении сериями коротких стимулов (рис. 6). Повышение частоты разрядов по мере увеличения силы деполяризующего тока ранее было отмечено в промежуточных нейронах спинного мозга (Hunt, Kuno, 1959; Костюк, Шаповалов, 1960а, 1963), а также в других одиночных клетках: немиелинизированных аксонах (Hodgkin, 1948), двигательных волокнах краба (Adelman а. о., 1960), эксцентрических клетках сетчатки мечехвоста (Fuortes, 1959; Fuortes, Mantegazzini, 1962), в волокнах поперечнополосатой мускулатуры (Костюк, Шаповалов, 1960б, Шаповалов, 1961а), в нейронах спинальных ганглиев кошки (Sato, Austin, 1963). Прямая зависимость между деполяризацией и частотой была обнаружена в рецепторах растяжения (Katz, 1950), а позже во многих других рецепторных образованиях. Это обстоятельство позволяет рассматривать отношение между частотой разрядов и интенсивностью электрического раздражения как общее фундаментальное свойство возбудимых структур.

Наркотические вещества ухудшают способность нейронов генерировать множественные разряды, что можно связать с их влиянием на аккомодацию. Недавно Сасаки и Отани (Sasaki, Otani, 1962) показали, что под влиянием нембутала аккомодация мотонейронов заметно ускоряется. Вероятно, по этой причине групповые ответы ранее не были обнаружены Костюком и Шаповаловым (1960а) в афферентных волокнах и мотонейронах спинного мозга при раздражении через двухканальный внутриклеточный микроэлектрод. Указанная работа проводилась на наркотизированных кошках, причем глубина наркоза не контролировалась, а используемые стимулы были значительно короче (около 10 мсек.) и меньшей силы, чем в настоящем исследовании. Из приведенного материала видно, что в действительности частота разряда мотонейронов может быть чрезвычайно высокой (200 в 1 сек. за 50 мсек., до 300 в 1 сек. за 15—20 мсек.), даже при учете только ПД, которые распространяются на сому клетки. Эти цифры резко превосходят обычно приводимые в литературе данные (Eccles, 1955; Экклс, 1959; Костюк, Семенютин, 1961; Шаповалов, 1963а) о максимальной частоте разрядов сомы мотонейронов при их моносинаптическом или антидромном раздражении. Однако еще Эдриан и Бронк (Adrian, Bronk, 1929) в условиях внеклеточной регистрации показали, что максимальный ритм ПД во время рефлекторной активности может быть значительно выше, достигая 90 в 1 сек. Способность сомы мотонейронов воспроизводить ПД с частотой 80—90 в 1 сек. была показана и при внутриклеточном отведении от клеток, активируемых ритмическими стимулами через полисинаптические пути (Шаповалов, 1963а). Если же оценивать частоту разряда мотонейрона по первым ПД множественного полисинаптического ответа, то она может достигать 200—300 в 1 сек., особенно при стрихнинном отравлении (Шаповалов, 1962б, 1963б; Wilson, Burgess, 1962). Фактором, обеспечивающим хотя бы кратковременно столь высокую частоту разряда, является стойкая деполяризация мембраны, создаваемая полисинаптическим возбудительным постсинаптическим потенциалом (ВПСП). Аналогичные условия

возникают и в результате аппликации толчков деполяризующего тока большой силы. Абсолютный рефракторный период в месте низкопороговой зоны и сомы составляет менее 3 мсек. — менее 2 мсек. для соматического компонента и менее 1.5 мсек. для начального сегмента (Coombs, Curtis, Eccles, 1957), что как раз позволяет генерировать кратковременные всплески указанной выше частоты. Отсюда следует, что при определенных обстоятельствах максимальный ритм мотонейронов ограничивается рефрактерностью последних, а не длительностью следовой гиперполяризации, как это имеет место при моносинаптическом или антидромном раздражении. Это в известной мере сближает множественные разряды двигательных и промежуточных клеток.

Важнейшей особенностью развития повторных ответов сомы нейронов является наличие препотенциала, скорость нарастания которого находится в прямой зависимости от интенсивности деполяризации. Это предполагает, что процесс возникновения и распространения ритмики на тело клетки происходит так же, как в немиелинизированных аксонах (Hodgkin, 1948) или мышечных волокнах (Шаповалов, 1961а и 1961б). Длительная деполяризация, создаваемая пропусканьем постоянного тока, вероятно, образует в клетке зону, аналогичную «ритмоводителю» автоматически активных образований.

В мотонейронах небольшая амплитуда препотенциалов является дополнительным доказательством факта возникновения ПД первоначально в низкопороговой зоне. Вполне вероятно, что именно здесь или в близлежащих участках сомы возникали препотенциалы, а генераторный потенциал 1-го порядка локализуется в соме и дендритах. Последнее предположение подтверждается также более быстрым наступлением катодического блока ПД сомато-дендритической мембраны, чем ПД начального сегмента. Аналогичный механизм возникновения ритмических разрядов может иметь место и при дисперсной полисинаптической активации и «спонтанной» активности клеток. Например, ритмические ответы подобного характера зарегистрированы в мотонейронах при раздражении мозжечка (Шаповалов, Арушанян, 1963). Отсутствие препотенциалов во внутримозговых аксонах, не обязательно свидетельствует об ином механизме генерации множественных разрядов последних, а может быть связано со значительным расстоянием между микроэлектродом и перехватами Ранвье, в которых возникают ПД.

Различия, наблюдаемые между ритмической активностью и множественными разрядами разных клеточных элементов спинного мозга, вполне могут быть объяснены их неодинаковой возбудимостью, различной продолжительностью рефрактерного периода и следовой реполяризации, а также разной скоростью аккомодации. Более быстрая аккомодация в аксонах, чем в соме клеток (Жуков, 1940), является причиной того, что первые быстро прекращают разряжаться, несмотря на сохраняющуюся длительную деполяризацию. Вместе с тем при тетаническом прямом раздражении короткими толчками аксоны генерируют значительно более высокие ритмы, чем сома нейронов (хотя и здесь адаптация имеет место). Указанная особенность несомненно отражает приспособление аксонов к выполнению узко специализированной задачи — передаче информации в виде кратковременных максимальных всплесков — ПД, в то время как сома двигательных и промежуточных нейронов приспособлена к интегративной деятельности, выражающейся в возникновении и суммации медленно протекающих местных процессов. Необходимо отметить, что наблюдаемое в эксперименте свойство аксонов быстро адаптироваться к длительным толчкам деполяризации может быть отчасти связано с повреждающим действием микроэлектрода, так как было отмечено, что способность отвечать множественными разрядами с течением времени ухудшается быстрее, чем ответы на короткие стимулы. Наблюдаемое нами различие между анодразмыкательными ответами аксонов и про-

межоточных нейронов, с одной стороны, и мотонейронов, с другой, также может быть обусловлено упомянутой причиной.

Полученные данные показывают, что важнейшими факторами, влияющими на ритмическую активность и множественные разряды различных клеточных единиц, являются аккомодация, рефрактерность и катодическая депрессия. Между ними имеется явно выраженный синергизм (например, на рис. 5, В, видно, что ПД афферентного волокна, предшествующие множественному разряду, уменьшают количество импульсов в последнем), что полностью соответствует теории Хочкина—Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952), объясняющей аккомодацию, рефрактерность и катодическую депрессию одной общей причиной — инактивацией избирательной проницаемости мембраны к ионам натрия.

Полученные данные подтверждают ранее сделанный вывод (Шаповалов, 1963а) о том, что инактивация натриевого механизма играет важную роль в развитии в клетках торможения Введенского. Уменьшение частоты ритмики во времени, обусловленное развитием процессов инактивации в мембране, также может служить одним из проявлений торможения Введенского и отражает явления, которые были обозначены Д. Г. Квасовым (1948, 1952) как резистентность тканей.

ЛИТЕРАТУРА

- Жуков Е. К., Бюлл. exper. биол. и мед., 9, в. 1, 51, 1940.
 Квасов Д. Г., Физиол. журн. СССР, 34, № 4, 471, 1948; 38, 226, 1952.
 Костюк П. Г., И. П. Семенютин, Физиол. журн. УССР, 7, № 2, 165, 1961.
 Костюк П. Г., А. И. Шаповалов, Бюлл. exper. биол. и мед., 50, № 9, 8, 1960а; Биофизика, 5, в. 5, 586, 1960б; в кн.: Современные проблемы теории и практики электрофизиологических исследований нервной системы. Медгиз, 1963.
 Шаповалов А. И., Биофизика, 5, в. 1, 79, 1960; Физиол. журн. СССР, 47, № 1, 89, 1961а; № 9, 1182, 1961б; 48, № 8, 907, 1962а; ДАН СССР, 145, № 4, 949, 1962б; Физиол. журн. СССР, 49, № 6, 687, 1963а; в кн.: Актуальные вопросы ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1963б.
 Шаповалов А. И., Э. Б. Арушанян, Бюлл. exper. биол. и мед., № 11, 3, 1963.
 Экклс Дж. Физиология нервных клеток. Изд. ИЛ, М., 1959.
 Adelman W. J., E. Pautler, S. Epstein, Am. Journ. Physiol., 199, № 2, 367, 1960.
 Adrian E. D., D. V. Bronk, Journ. Physiol., 67, 119, 1929.
 Araki T., T. Otani, Journ. Neurophysiol., 18, 472, 1955; Japan. Journ. Physiol., 9, № 1, 69, 1959.
 Coombs J. S., D. R. Curtis, J. C. Eccles, Journ. Physiol., 139, № 2, 198, 1957.
 Eccles J. C., Pflüg. Arch. ges. Physiol., 260, 385, 1955; Exp. Neurol., 4, № 1, 1, 1961.
 Frank K. Handbook Physiol., 1, Neurophysiology, v. 1, 261, Washington, 1959.
 Frank K., M. G. F. Fuortes, Journ. Physiol., 134, 451, 1956.
 Fukami Y., Japan. Journ. Physiol., 12, № 3, 279, 1962.
 Fuortes M. G. F., Journ. Physiol., 148, № 1, 14, 1959.
 Fuortes M. G. F., F. Mantegazzini, Journ. Gen. Physiol., 45, № 6, 1133, 1962.
 Hodgkin A. L., Journ. Physiol., 107, 165, 1948.
 Hodgkin A. L., A. P. Huxley, Journ. Physiol., 116, 497, 1952.
 Hunt C., M. Kuno, Journ. Physiol., 147, 346, 1959.
 Katz B., Journ. Physiol., 111, 261, 1950.
 Kitamura S., Japan. Journ. Physiol., 11, № 4, 410, 1961.
 Koizumi K., J. Ushima, Mc. C. Brooks, Journ. Neurophysiol., 23, 421, 1960.
 Rall W., Exp. Neurol., 2, 503, 1960.
 Sasaki K., T. Otani, Japan. Journ. Physiol., 11, № 4, 443, 1961; 12, № 4, 383, 1962.
 Sato M., G. Austin, Fed. Proc., 22, № 2, 219, 1963.
 Wilson V. J., P. R. Burgess, Journ. Neurophysiol., 25, 636, 1962.

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ИОННОГО СОСТАВА СРЕДЫ НА ПРОЦЕССЫ ВОЗБУЖДЕНИЯ ГИГАНТСКИХ НЕРВНЫХ КЛЕТОК УЛИТКИ

В. Д. Герасимов

Лаборатория общей физиологии Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Современная ионная теория возбуждения связывает генерацию потенциала действия с трансмембранными токами ионов натрия и калия. Считается, что восходящая фаза потенциала действия мышечных и нервных клеток обусловлена повышением их проницаемости к ионам натрия и потокам этих ионов внутрь клетки (Hodgkin, 1951, 1958). Действительно, в поперечнополосатых мышечных волокнах лягушки и в гигантских аксонах кальмара с устранением ионов натрия из окружающей среды потенциалы действия значительно уменьшаются по амплитуде или совсем исчезают (Hodgkin, Katz, 1949; Nastuk, Hodgkin, 1950). Это приводит к полной потере тканями возбудимости.

Тем не менее существует ряд возбудимых образований, как например: некоторые группы нервных волокон амфибий (Lorente de N6, 1949), нервные клетки спинальных ганглиев лягушки (Koketsu, Cerf, Nishi, 1959), мышечные волокна ракообразных (Fatt, Katz, 1953; Fatt, Ginsborg, 1958; Цофина, Либерман, 1962), которые сохраняют возбудимость и способны давать потенциалы действия в среде, где натрий полностью замещен либо холином, тетраметиламмонием и другими ионами четырехзамещенного аммония, либо ионами щелочноземельных металлов. Причины таких расхождений с существующей ионной теорией пока трудно объяснимы.

В связи с теоретической важностью этого вопроса нами были изучены с помощью микроэлектродной техники потенциалы покоя и потенциалы действия чрезвычайно удобного объекта — гигантских нервных клеток виноградной улитки (*Helix pomatia*) в безнатриевой среде и в среде с повышенным содержанием ионов калия. Поверхностное расположение этих клеток в ганглии облегчало диффузию к ним исследуемых растворов.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на изолированных ганглиях по методике, описанной ранее (Герасимов, Майский, 1963). Специальное приспособление позволяло создавать в камере, куда помещался ганглий, постоянный равномерный ток омывающего раствора и многократно заменять один раствор другим, оставляя микроэлектроды в клетке на протяжении всего опыта. Система фиксации оказывалась настолько надежной, что внутриклеточное отведение потенциалов продолжалось иногда 7—8 часов. В качестве исходного использовался раствор Рингера следующего состава (в мМ) NaCl — 100, KCl — 5, CaCl₂ — 5 с добавлением при необходимости бикарбонатного буфера (pH=7.5). Увеличение в этом растворе ионов калия производилось путем замещения равного количества натрия. Полное исключение из раствора Рингера ионов натрия осуществлялось заменой в нем всего хлористого натрия на сахарозу или холин-хлорид, добавляемые в изотонических количествах. Концентрации хлористого калия и кальция при этом не изменялись. Соответствующим образом готовились безнатриевые растворы с повышенной концентрацией ионов калия. Так как соединительнотканная оболочка

подглоточной ганглиозной массы удалялась, то замещение омывающего клетку раствора происходило очень быстро.

В одну и ту же клетку одновременно вводились два отдельных микроэлектрода — раздражающий и отводящий. Оба электрода укрепляли вертикально на одной головке микроманипулятора и перед погружением в нервную клетку плавно сводили с помощью микровинта так, что расстояние между их кончиками не превышало диаметра клетки, а сами кончики располагались строго на одинаковом уровне. Употреблялись стеклянные микроэлектроды с диаметром кончика около 0.5 мк, заполненные 3 М хлористым калием. Опыты проводились в осенне-зимний период при комнатной температуре 20—21° С.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Потенциалы покоя и потенциалы действия в растворе с повышенной концентрацией ионов калия. Увеличение концентрации ионов калия в растворе оказывало на гигантские нервные клетки действие, аналогичное действию этих ионов на другие возбудимые структуры. Потенциал покоя клетки снижался, и соответственно учащались спонтанные разряды потенциалов действия (Майский, 1963). Скорость и величина этого снижения в опре-

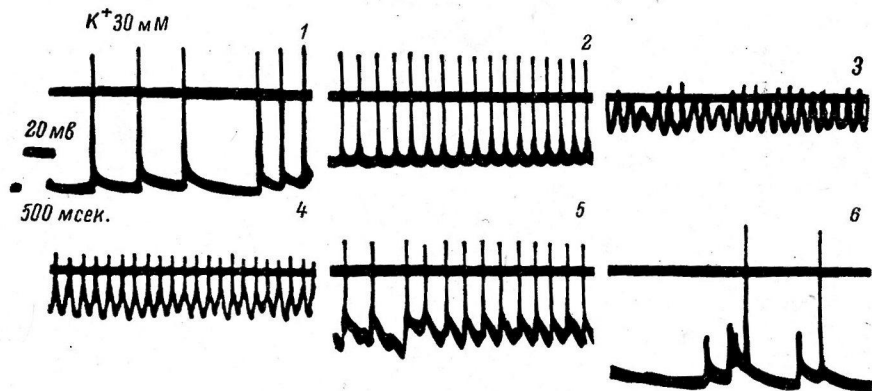


Рис. 1. Ритмическая активность гигантской нервной клетки при деполяризации ее калием и восстановление после отмывания нормальным раствором Рингера.

1, 2, 3 — ход деполяризации (в течение 2 мин.); 4, 5, 6 — ход восстановления (в течение 20 мин.).

деленных пределах была пропорциональна концентрации калия. Клетки, расположенные поверхностно, реагировали на калий нередко в первые же секунды замены нормального раствора Рингера раствором с повышенной концентрацией этих ионов. Всегда наблюдалось постепенное уменьшение амплитуды потенциалов действия и значительное (часто в 10 раз и более) увеличение их продолжительности. На восходящей или нисходящей фазе потенциала действия появлялся изгиб, свидетельствовавший об ухудшении перехода возбуждения от участка аксона с низким порогом на сому клетки. Деполяризация калием обычно была максимальной уже на 2—4-й мин. Все эти изменения носили обратимый характер, и клетки полностью восстанавливали свои функциональные способности после отмывания нормальным раствором (рис. 1). Однако восстановление в большинстве случаев происходило довольно медленно; амплитуда потенциалов действия восстанавливалась за 10—15 мин, а первоначальная их форма и продолжительность за 20—25 мин. Если калием деполяризовались клетки, находившиеся в безнатриевой среде, то время, необходимое для восстановления их потенциалов покоя и потенциалов действия с помощью отмывания нормальным раствором Рингера, сокращалось почти вдвое. Период же деполяризации клетки калием в таких условиях несколько затягивался.

2. Потенциалы покоя и потенциалы действия в безнатриевых растворах. В безнатриевых растворах потенциал покоя клетки повышался в среднем на 8—18 мв; поэтому часто происходило прекращение спонтанных разрядов потенциала действия. Гиперполяризация в растворах с сахарозой, вместо хлористого натрия, достигала несколько большей величины, чем в аналогичных растворах с халин-хлоридом.

Проверка возбудимости в этих условиях осуществлялась путем деполяризации клетки прямоугольными толчками тока различной силы и длительности, а также увеличенным содержанием в растворе калия.

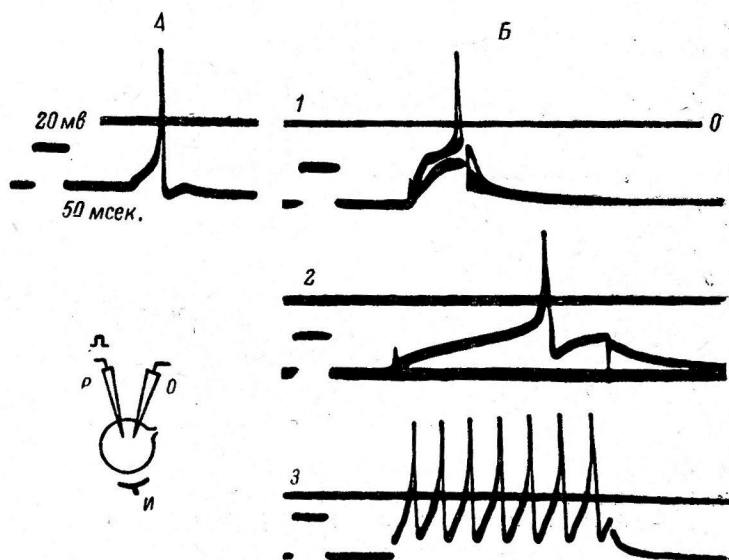


Рис. 2. Потенциалы действия гигантской нервной клетки в растворе, где хлористый натрий полностью замещался сахарозой.

А — ответ на прямое раздражение в нормальном растворе Рингера; Б — ответ на прямое раздражение в проточном безнатриевом растворе через 30 (1), 40 (2) и 60 (3) мин. пребывания в нем. Сила раздражающего тока на осциллограмме 3 увеличена. Р — раздражающий микроэлектрод; О — отводящий микроэлектрод; И — индифферентный электрод; 0 — нулевой уровень потенциала покоя.

На рис. 2 представлен ответ одной и той же клетки на деполяризующий прямоугольный толчок тока в нормальном растворе Рингера (А) и в растворе, где хлористый натрий полностью замещался сахарозой (рис. 2, Б, 1, 2, 3). На осциллограммах рис. 2, Б, 1, 2 видно отчетливое повышение абсолютного порога возбуждения клетки — сила тока, которая вызывала потенциал действия на осциллограмме А, в этом случае была неэффективна и потенциал действия возник лишь при увеличении силы тока. Более продолжительный и сильный толчок тока вызывал залп потенциалов действия, причем каждый последующий пик по амплитуде был выше предыдущего (рис. 2, Б, 3). Следует заметить, что в нормальном растворе Рингера такая картина постепенного нарастания потенциалов действия никогда не наблюдалась; наоборот, последующие потенциалы действия оказывались по амплитуде ниже предыдущих.

Постепенное увеличение амплитуды потенциалов действия в безнатриевых растворах происходило и при повторных нанесениях раздражений с определенным интервалом между ними. И в том, и в другом случае абсолютный порог возбуждения клетки не менялся, следовательно, амплитуда потенциалов действия росла благодаря увеличению их превышения над нулевым уровнем потенциала покоя. Нередко амплитуда последнего потенциала действия превосходила его исходную величину в норме.

Аналогичные явления имели место и при замещении хлористого натрия холин-хлоридом. В самом начале действия этого раствора сопротивление мембраны многих клеток падало. Это совпадало со снижением амплитуды и увеличением продолжительности потенциалов действия. У части клеток такие изменения были необратимы, у части же сопротивление через несколько минут возрастало, а потенциал покоя повышался. В этом случае потенциалы действия также восстанавливались и даже превосходили исходный уровень. Такому восстановлению способствовали повторные замены безнатриевых растворов нормальным раствором Рингера и обратно.

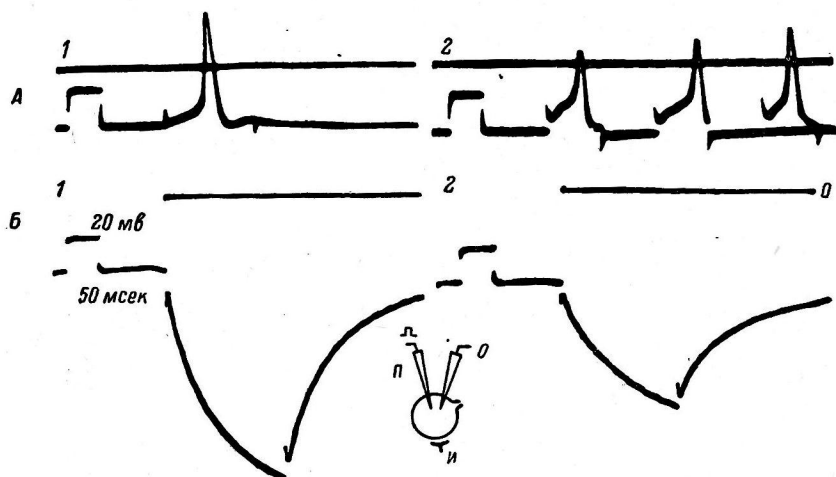


Рис. 3. Ответ клетки на прямое раздражение в растворе, где хлористый натрий полностью замещался холин-хлоридом.

А — потенциалы действия, вызванные деполяризующим толчком тока: 1 — в нормальном растворе Рингера (сила тока $0.4 \cdot 10^{-8}$ а); 2 — в проточном безнатриевом растворе (время пребывания 60 мин., интервал между наносимыми раздражениями 2.5 сек., сила тока $2 \cdot 10^{-8}$ а). Б — измерение падения напряжения на сопротивлении мембраны другой клетки, вызванного гиперполяризующим толчком тока силой $2 \cdot 10^{-8}$ а: 1 — в нормальном растворе Рингера; 2 — в первые минуты действия безнатриевого раствора. П — поляризующий микроэлектрод. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

На рис. 3, А, 1 приведены ответы клетки на прямое раздражение в нормальном растворе и в растворе с холин-хлоридом, вместо хлористого натрия (рис. 3, А, 2). Каждое раздражение, следуя друг за другом с интервалом в 2.5 сек., способствовало постепенному увеличению амплитуды потенциалов действия. На этом же рис. 3 представлены электротонические потенциалы другой клетки в ответ на гиперполяризующий толчок тока одной и той же силы до (Б, 1) и в первые минуты действия (Б, 2) этого раствора.

Сходное влияние на клетку, находившуюся в безнатриевом растворе, оказывало увеличение в нем содержания ионов калия. И здесь, несмотря на полное отсутствие натрия, клетка (при достаточной степени деполяризации калием) также отвечала разрядом потенциалов действия. Они возникали в более редком ритме, чем в обычном растворе Рингера с той же концентрацией калия, и имели нормальную амплитуду. В растворах с сахарозой, вместо хлористого натрия, заметно увеличивалась пороговая величина деполяризации калием, возрастали и удлинялись препотенциалы (рис. 4). У других клеток при деполяризации их хлористым калием можно было наблюдать кратковременные разряды потенциалов действия небольшой амплитуды без превышения над величиной потенциала покоя.

Отдельные клетки способны давать обычные потенциалы действия с высокой амплитудой в течение 4—5 часов постоянной перфузии без-

натриевым раствором. За этот промежуток времени величины потенциала покоя и потенциалов действия испытывали лишь незначительные колебания. Наряду с этими клетками встречались и такие, от которых не удавалось в безнатриевой среде отвести полноценные потенциалы действия — пики либо были сильно растянуты и очень низкой амплитуды, либо вообще отсутствовали. В связи с этим необходимо заметить, что часть клеток,

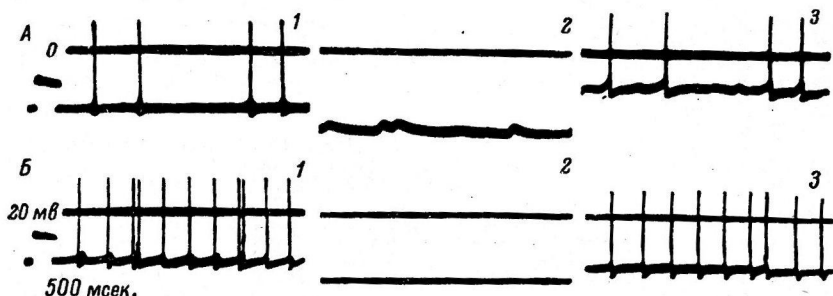


Рис. 4. Возникновение спонтанных потенциалов действия в безнатриевых растворах при деполяризации клетки калием.

А — раствор, в котором хлористый натрий замещался сахарозой: 1 — в нормальном растворе Рингера; 2 — в безнатриевом растворе; 3 — деполяризация 30 мМ калия. Б — раствор, в котором хлористый натрий замещался холин-хлоридом: 1 — в нормальном растворе Рингера; 2 — в безнатриевом растворе; 3 — деполяризация 30 мМ калия. 0 — нулевой уровень потенциала покоя.

прежде чем давать устойчивые потенциалы в растворе без натрия, проходила в течение нескольких минут период «приспособления» к этому раствору. Особенно характерны в этом отношении изменения естественной спонтанной активности в момент замены растворов. Обычно вначале наступало постепенное учащение ритма, затем выпадение отдельных потенциалов действия и периодическое появление залповых разрядов на фоне

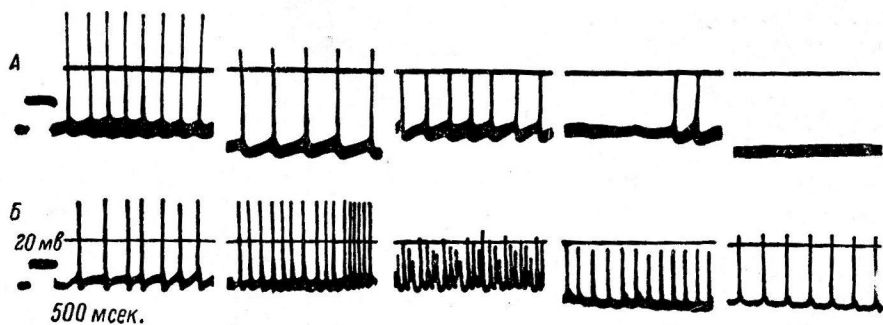


Рис. 5. Спонтанная активность в безнатриевом растворе с сахарозой вместо хлористого натрия.

А — клетка, не восстановившая потенциалы действия после 60 мин. пребывания в безнатриевом растворе; Б — клетка, постепенно восстанавливающая первоначальную амплитуду потенциалов действия (20 мин. в безнатриевом растворе).

спонтанной деполяризации клетки. В такие моменты потенциалы действия могли не достигать по амплитуде величины потенциала покоя, а продолжительность их несколько возрастала. Постепенно потенциалы действия восстанавливались и вследствие повышения потенциала покоя возникали в очень редком ритме. В промежутках между ними регистрировались возбуждающие постсинаптические потенциалы и неразвившиеся полностью потенциалы действия, по форме наминавшие потенциалы начального сегмента мотонейрона. Замена безнатриевого раствора на нормальный раствор Рингера в период описанного восстановления вызывала

иногда опять значительное снижение амплитуды потенциалов действия, которые вновь восстанавливались до нормальной величины только после нескольких минут пребывания клетки в нормальном растворе Рингера.

На рис. 5, А представлена клетка, у которой амплитуда потенциалов действия в безнатриевом растворе снижалась. Ритмическая спонтанная активность совершенно прекратилась на 50-й мин. пребывания клетки в этом растворе. Несмотря на то, что клетка сохранила нормальную величину потенциала покоя, деполяризация ее калием не вызвала появления обычных спонтанных потенциалов действия. В отличие от нее, другая нервная клетка, находившаяся в тех же условиях, вначале тоже снизила амплитуду потенциалов действия, но потом потенциалы стали постепенно восстанавливаться. Все это время клетка не прекращала давать спонтанные ритмические разряды потенциалов действия (рис. 5, Б).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сходные с нашими результаты были получены японскими авторами на морском представителе брюхоногих моллюсков *Onchidium verruculatum* (Oomura, Ozaki, Maéno, 1961). В этом случае полноценные потенциалы действия нервных клеток регистрировались во время перфузии безнатриевым раствором в течение 3 часов и более. В растворах, где натрий замещался холин-хлоридом, нервные клетки гиперполяризовались на 12 мв. Возможно, что наблюдавшаяся нами и указанными авторами гиперполяризация связана с устранением ионов натрия из среды и приближением потенциала покоя клетки в этих условиях к равновесному калиевому потенциалу. Вероятно, в нормальных условиях натрий в определенной мере проникает через мембрану и уменьшает тем самым существующую на ней разность потенциалов.

Замена окружающего клетку раствора должна была происходить сравнительно быстро, так как соединительнотканная оболочка ганглия удалялась, большинство же исследуемых гигантских нервных клеток располагалось поверхностно. Об удовлетворительной диффузии к клетке испытуемого раствора свидетельствовала быстрая деполяризация при замещении нормального раствора Рингера на раствор с повышенной концентрацией ионов калия (рис. 1). Не менее доказательным в этом отношении являлся также факт кратковременного снижения сопротивления клеточной мембраны, отмечаемый обычно после нескольких минут пропускания безнатриевого раствора с холин-хлоридом. Наконец, в отдельных случаях мы наблюдали, что потенциалы действия, неизменно сохранявшиеся очень долгое время в безнатриевом растворе с нормальной концентрацией хлористого кальция и калия, исчезали в течение нескольких минут при замене этого раствора на изотонический раствор чистой сахарозы.

Если исключить возможность фиксации натрия на поверхности клетки, то полученные данные свидетельствуют о том, что у части гигантских нейронов улитки полноценные потенциалы действия могут возникать при полном отсутствии ионов натрия в омывающем растворе. Вопрос о том, какие ионы создают при этом потенциал действия, требует специального исследования. По-видимому, роль ионов натрия в этих условиях берут на себя ионы кальция. К подобному заключению пришли и другие авторы, исследовавшие возбудимость мышечных волокон представителей ракообразных (Fatt, Ginsborg, 1958; Цофина, Либерман, 1962), гладкомышечных волокон тонкого кишечника млекопитающих (Bülbring, 1962) и нервных клеток моллюска *Onchidium verruculatum* (Oomura, Ozaki, Maéno, 1961). Потенциалы действия высокой амплитуды отводились также от мышечных волокон личинки насекомого *Tenebrio molitor* в безнатриевом растворе с увеличенной концентрацией ионов магния. В большинстве случаев эти разряды потенциалов носили характер градуальных ответов (Belton, Grundfest, 1962).

В наших исследованиях не все гигантские нервные клетки были способны генерировать потенциалы действия в безнатриевом растворе, несмотря на то, что величина их потенциала покоя изменялась незначительно. По всей вероятности, мы имели здесь дело либо с клетками, у которых быстро ухудшалось нормальное функциональное состояние, либо с клетками, которые обладали обычным натриевым механизмом возбуждения. Предположение о наличии клеток с различным ионным механизмом возбуждения может быть поставлено в связь с фактом существования у этих животных двух различных типов гигантских нервных клеток: Д-клеток, возбуждающихся ацетилхолином, и Н-клеток, тормозящихся ацетилхолином (Taus, Gerchenfeld, 1960, 1962). Однако в настоящее время нет прямых оснований утверждать, что нервные клетки виноградной улитки с различными свойствами постсинаптической мембраны могут иметь и различный ионный механизм генерации потенциалов действия. Так как в гемолимфе этих животных имеется преобладающее (по сравнению с другими катионами) количество натрия и в то же время значительное, к тому же весьма изменчивое, количество кальция, то не исключена возможность, что ионный механизм возбуждения гигантских нервных клеток может в какой-то мере перестраиваться и таким образом приспосабливаться к измененным условиям среды.

ВЫВОДЫ

1. С помощью двух внутриклеточных микроэлектродов исследовались потенциалы покоя и потенциалы действия гигантских нервных клеток виноградной улитки (*Helix pomatia*) в безнатриевой среде и в среде с повышенной концентрацией ионов калия.

2. Потенциал покоя большинства клеток повышался на 8—18 мв при перфузии раствором, в котором натрий полностью замещался холинхлоридом или сахарозой. Часть клеток в этих условиях давала в течение нескольких часов обычные потенциалы действия, вызываемые прямой деполяризацией клетки прямоугольными толчками тока с помощью микроэлектрода. Абсолютная величина пороговой деполяризации при этом повышалась.

3. Потенциалы действия в безнатриевом растворе можно было вызвать также деполяризацией клетки соответствующим безнатриевым раствором с избыточным содержанием ионов калия. Характер изменения потенциалов действия и ход деполяризации отличались от того, который имел место при деполяризации калием в нормальном растворе Рингера.

4. Полученные данные позволяют поставить вопрос о существовании у этих животных гигантских нервных клеток с различным ионным механизмом генерации потенциалов действия.

ЛИТЕРАТУРА

- Герасимов В. Д., В. А. Майский. Физиол. журн. СССР, 49, 9, 1099, 1963.
 Майский В. А., Физиол. журн. СССР, 49, 12, 1468, 1963.
 Цофина Л. М., Е. А. Либерман, Биофизика, 7, в 3, 311, 1962.
 Belton P., H. Grundfest, Am. Journ. Physiol., 203, 588, 1962.
 Bülbring E., Physiol. Rev., 42, Suppl. 160, 1962.
 Fatt P., B. Katz, Journ. Physiol., 120, 171, 1953.
 Fatt P., B. L. Ginsborg, Journ. Physiol., 142, 516, 1958.
 Hodgkin A. L., Biol. Rev., 26, 339, 1951; Proc. Roy. Soc., 148, 1, 1958.
 Hodgkin A. L., B. Katz, Journ. Physiol., 108, 37, 1949.
 Koketsu K., J. A. Cerf, S. Nishi, Journ. Neurophysiol., 22, 177, 693, 1959.
 Lorente de Nó R., Journ. cell. comp. Physiol., 33, Suppl. 1, 1949.
 Nastuk W. L., A. L. Hodgkin, Journ. cell. comp. Physiol., 35, 39, 1950.
 Oomura Y., S. Ozaki, T. Maéno, Nature, 191, № 23, 47, 1961.
 Taus L., H. M. Gerschenfeld, Journ. Physiol. Path. gén., 52, 236, 1960; Journ. Neurophysiol., 25, 236, 1962.

ВЛИЯНИЕ КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ И АНОКСИИ НА
ПРЕСИНАПТИЧЕСКОЕ БЛОКИРОВАНИЕ В ДВИГАТЕЛЬНЫХ
НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЯХ*И. А. Владимирова*

Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Пессимальное торможение в мионевральном соединении является сложным процессом, включающим блокирование импульсов в пресинаптическом нервном окончании, ослабление транссинаптического действия, а в некоторых случаях и изменение в собственно мышечном волокне (Костюк, 1959; Шамарина, 1962).

Пресинаптическим названо такое блокирование, при котором нервный импульс затухает, не доходя до места выделения медиатора, и поэтому не вызывает никакого синаптического действия (Костюк, 1956, 1958; Krnjevic, Miledi, 1957, 1958). На локализацию блокирования в тонких терминальных разветвлениях нервного волокна указывает то, что при ритмических раздражениях блокирование происходит асинхронно в различных мышечных волокнах одной нейромоторной единицы (Krnjevic, Miledi, 1957, 1958).

Терминальные разветвления начинаются там, где обрывается мятотная оболочка; это место и является началом нервного окончания (Мавринская, 1962). Морфологические особенности терминалей (незначительный диаметр и отсутствие оболочки) позволяют полагать, что всякие изменения в окружающей среде должны сказываться на их функции. Зависимость пресинаптического блокирования от ионов калия, кальция, водорода, от температуры, аноксии, катодической и анодической поляризации у теплокровных животных (на диафрагме крысы) уже исследовали Крневич, Миледи (Krnjevic, Miledi, 1959). Тем не менее механизм этого явления и условия, способствующие его появлению, остаются недостаточно выясненными. Они совершенно не выяснены на нервно-мышечном препарате холоднокровных. Так как решение этого вопроса имеет существенное значение для понимания природы пессимального торможения, то в данной работе была изучена зависимость пресинаптического блокирования при ритмическом раздражении нервно-мышечного препарата лягушки от изменений концентраций ионов калия и кальция и от аноксии.

МЕТОДИКА

В опытах использовался кураризованный (д-тубокурарин $1.5-2.0 \times 10^{-6}$) нервно-мышечный препарат портяжной мышцы лягушки. Кураризация, снимая сокращения мышцы, давала возможность отводить потенциалы концевых пластинок одного мышечного волокна при его ритмическом возбуждении длительное время и исследовать передачу нервных импульсов через синаптические образования.

Мышца укреплялась в одной части камеры с проточным раствором Рингера, а двигательный нерв располагался на неполяризующихся раздражающих электродах в смежной части камеры, заполненной вазелиновым маслом. Непрямое раздражение производилось при помощи генератора прямоугольных импульсов с радиочастотным выходом (длительность одного стимула 0.1 мсек.). Частота ритмического раздражения

варьировала в пределах от 20 до 200 имп./сек. Продолжительность тетанизации составляла 1 сек., а интервал между сериями раздражений 1—2 мин.

Потенциалы концевых пластинок (ПКП) отводились от синаптической области мышечного волокна при помощи стеклянных микроэлектродов, заполненных 3 М КСl, с сопротивлением от 5 до 20 мом, и усиливались усилителем постоянного тока.

Раствор Рингера был следующего состава (в мМ): NaCl — 115, KCl — 2.5, CaCl₂ — 1.8, NaHCO₃ — 3. Увеличение концентрации ионов калия и кальция в окружающем мышцу растворе Рингера достигалось эквимоллярной заменой хлористого натрия. Емкость камеры составляла 5 см³, и замещение одного раствора на другой можно было произвести в течение 1—2 мин.

Аноксия достигалась насыщением проточного раствора Рингера азотом, который предварительно пропускался через смесь пирогаллола и едкого калия, чтобы уничтожить примесь кислорода. Скорость тока раствора составляла 50 см³/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При отведении от синаптической области кураризованных мышечных волокон поперечнополосатой мышцы лягушки в ответ на ритмическое раздражение с частотой 20—40 имп./сек. регистрировались ПКП, амплитуда которых вначале увеличивалась, а потом постепенно спадала, устаниваясь на относительно постоянном уровне. Раздражение с частотой



Рис. 1. Влияние увеличения содержания ионов калия в окружающем растворе на ПКП, вызванные ритмическими раздражениями.

А — ПКП в обычном растворе Рингера (2.5 мМ К⁺); Б — ПКП через 20 мин. после увеличения концентрации калия до 5 мМ; В — то же через 2 мин. после отмывания препарата раствором Рингера. Частота раздражения на этом и последующих рисунках указана в начале каждой осциллограммы.

80—150 имп./сек. вело к суммации первых ПКП с последующим более выраженным падением их амплитуды (рис. 1, А). Частота раздражения 200—250 имп./сек. способствовала блокированию отдельных ПКП, которое происходило по типу «все или ничего», что служит указанием на развитие блокирования в пресинаптических нервных окончаниях. Наблюдаемая в начале ритмического раздражения стойкая деполяризация (до 5 мВ) синаптической области постепенно уменьшалась и исчезала, несмотря на продолжающуюся стимуляцию. Стойкая деполяризация и эффект облегчения (увеличение амплитуды первых ПКП) усиливались по мере нарастания частоты стимуляции.

Увеличение содержания ионов калия в растворе, окружающем мышцу, до 5 мМ способствовало развитию пресинаптического блокирования. На рис. 1, Б представлена запись ответов ПКП через 20 мин. после замещения обычного раствора Рингера раствором, содержащим 5 мМ хлористого калия. Амплитуда первого ответа каждой серии раздражений не только не уменьшалась по сравнению с исходной, но даже слегка увеличилась (декураризирующее действие калия). Частота раздражений 80 в 1 сек. воспроизводилась полностью. Но уже при частоте 100 имп./сек. происходило выпадение отдельных ПКП, а частота 150 имп./сек. сопровождалась

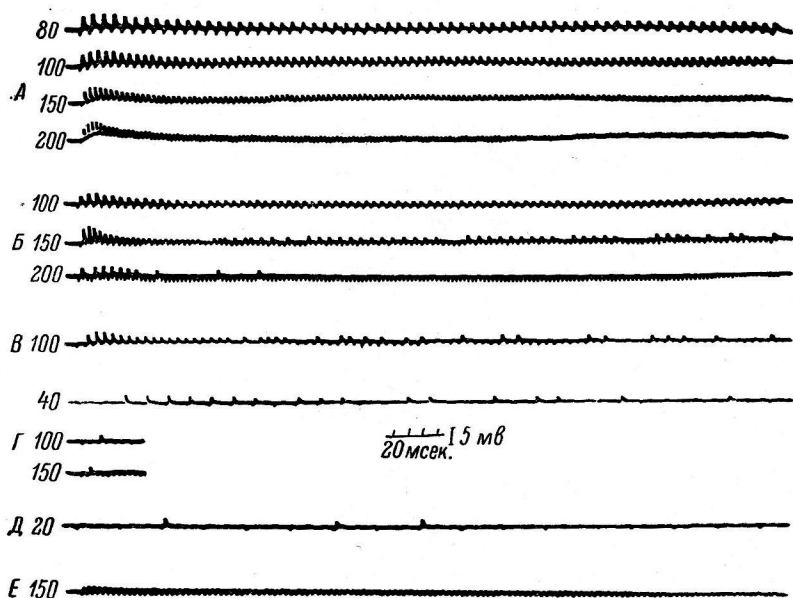


Рис. 2. Влияние увеличения концентрации ионов калия до 12 мМ.

А — ПКП в растворе Рингера; Б—Д — ПКП соответственно через 15, 20, 25 и 30 мин. после начала действия раствора, содержащего 12 мМ калия; Е — ПКП через 5 мин. после отмывания препарата нормальным раствором Рингера.

почти полным пресинаптическим блокированием. Какой-либо закономерности в последовательности выпадений заметить не удавалось: при частоте 100 эти выпадения могли наступать через 3 ответа, через один, через два и т. д.; при частоте 150 воспроизводились лишь отдельные ПКП.

Отмывание препарата раствором Рингера с нормальным содержанием ионов калия в течение 2—5 мин. приводило к исчезновению пресинаптического выпадения сначала для более редких, а потом и для высоких частот (рис. 1, В).

Увеличение концентрации К⁺ в растворе Рингера до 12 мМ сопровождалось значительным падением потенциала покоя мышечного волокна (до 60—65 мВ). В этих условиях амплитуда одиночных ПКП заметно уменьшалась, а пресинаптическое блокирование возникало быстро. Так, действие избытка ионов калия приводило к выпадению отдельных ПКП для частоты раздражения 150—200 имп./сек. уже через 15 мин. (рис. 2, Б). С увеличением частоты стимуляции эти выпадения учащались. Через 20—25 мин. наблюдалось блокирование импульсов и при очень редких частотах раздражения (20—40 имп./сек.); при высоких же частотах в это время через синапс проходил только один импульс каждой серии. Нужно отметить, что в некоторых случаях (как это показано на рис. 2) ПКП возникали не сразу после начала тетанизации, а на второй или третий стимул. По-

видимому, калий в таких концентрациях значительно затрудняет прохождение одиночных импульсов, и достижение ими места выделения медиатора оказывалось возможным только при некотором «проторении» пути предшествующими угасающими импульсами.

При отмывании препарата восстановление амплитуды одиночных ПКП происходило значительно медленнее, чем восстановление проведения импульса по терминалям. Когда избыток ионов К приводил к полному блоку нервно-мышечной передачи, то для полного восстановления требовалось не менее часа.

Если пресинаптическое блокирование вызвано небольшим избытком ионов К (до 5 мМ), то его можно снять увеличением концентрации ионов

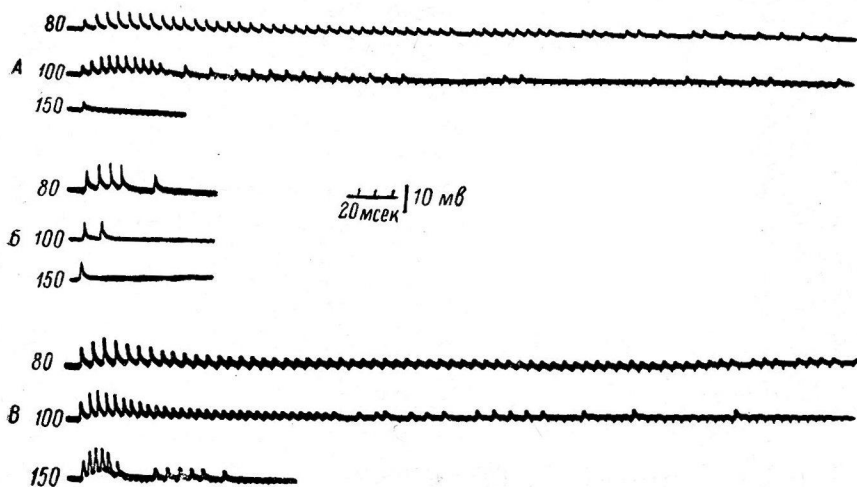


Рис. 3. Влияние ионов кальция на пресинаптическое блокирование ПКП, вызванное избытком ионов калия.

А — ПКП через 20 мин. после увеличения концентрации калия в окружающем растворе до 12 мМ; Б — то же после увеличения содержания кальция до 5 мМ; В — то же через 5 мин. после увеличения содержания кальция до 18 мМ.

Са до 10 мМ в этом растворе. Пресинаптическое блокирование в присутствии больших концентраций ионов К (12 мМ) не снималось малыми концентрациями Са⁺⁺, но в значительной степени снималось концентрациями Са⁺⁺ 18 мМ.

На рис. 3, А представлены серии ПКП, полученных после 20-минутного выдерживания препарата в растворе с увеличенной концентрацией К⁺ (до 12,5 мМ). Потенциал покоя мышечного волокна снизился с 80 до 60 мВ, и выпадения отдельных ПКП были ясно видны. Если на этом фоне заменить раствор так, чтобы содержание ионов калия осталось неизменным, а концентрация ионов Са возросла до 5 мМ, то можно заметить, что амплитуда отдельных ПКП увеличивается (рис. 3, Б). Обычно в данной концентрации кальций еще не снимал блокирования, а так как калий продолжал действовать, то число выпадений возрастало: при частоте 80 имп./сек. из 56 ответов осталось 5, при частоте 100 из 32 — 2, при частоте 150 проходил только первый импульс. Увеличение концентрации ионов Са до 18 мМ в этом же растворе в значительной мере снимало пресинаптическое блокирование, количество проходящих импульсов увеличивалось при частоте 80 имп./сек. с 5 до 67, при частоте 100 — с 2 до 44, а при частоте 150 с 1 до 12 (рис. 3, В).

Если одновременно увеличить содержание ионов калия в растворе до 12 мМ и ионов кальция до 18 мМ, то это сопровождалось и возрастанием амплитуды ПКП, и выпадением отдельных ПКП, но время возникно-

вения пресинаптического блокирования затягивалось примерно в два раза. Как видно на рис. 4, *Б* при частотах 100—150 имп./сек. выпадения ПКП наступали через 30 мин. после смены растворов, в то время как в растворах с обычным содержанием Са и избытком К выпадения ПКП появлялись в среднем через 15 мин. Через час (рис. 4, *В*) выпадения отдельных ПКП наблюдались уже при частоте 60 имп./сек. Отмывание препарата

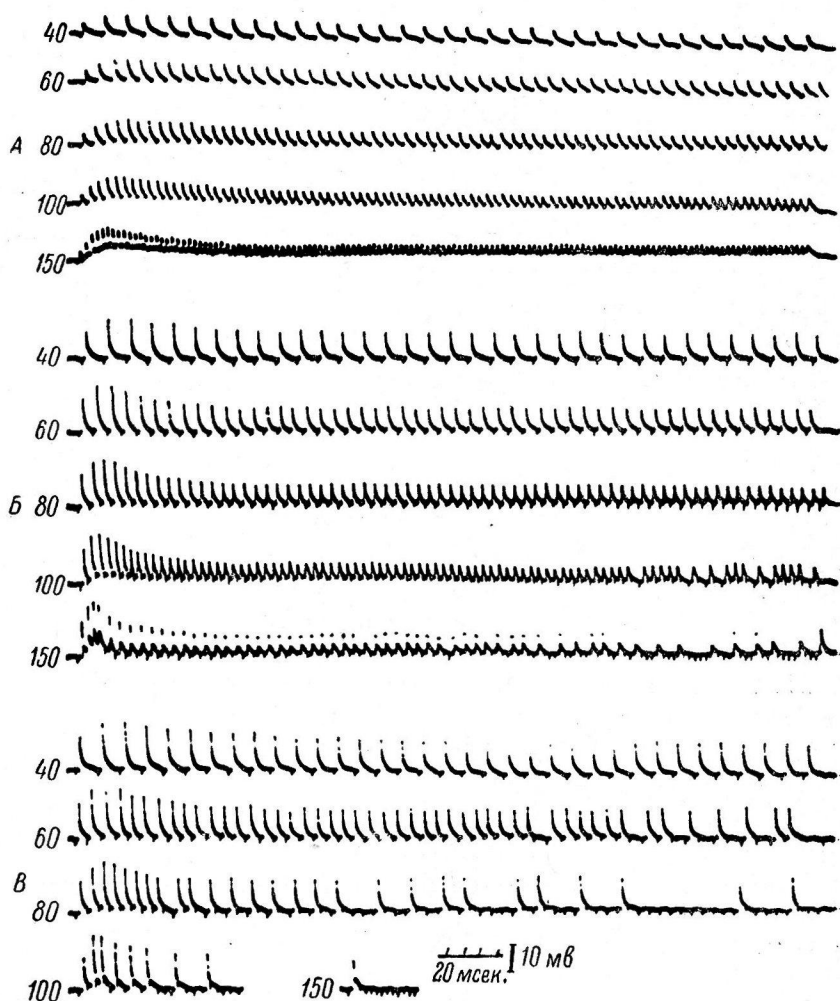


Рис. 4. Влияние на ПКП при ритмических раздражениях одновременного увеличения содержания ионов калия и кальция в окружающем растворе.

А — ПКП в растворе Рингера; Б, В — ПКП соответственно через 30 и 60 мин. после начала действия раствора, содержащего 12 мМ калия и 18 мМ кальция.

обычным раствором Рингера приводило к восстановлению ответов для низких, а потом и для высоких частот раздражения, и к уменьшению амплитуды одиночных ПКП до первоначальной величины.

Следует отметить, что увеличение концентрации только ионов Са до 18 мМ не приводило к наступлению пресинаптического блока, а амплитуды отдельных ПКП увеличивались примерно в три раза (рис. 5, *Б*). Известно, что количество освобожденного ацетилхолина при максимальном раздражении является функцией концентрации ионов кальция (Castillo, Stark, 1952). Хотя величина ответов на первый стимул в таких растворах была выше, чем в растворе Рингера, падение амплитуд ПКП при ритмическом

раздражении было выражено гораздо сильнее и с увеличением частоты раздражения скорость падения амплитуды увеличивалась.

В отличие от вышеописанного действия ионов калия и кальция, аноксия вызывала лишь снижение амплитуды ПКП. При частоте раздражения

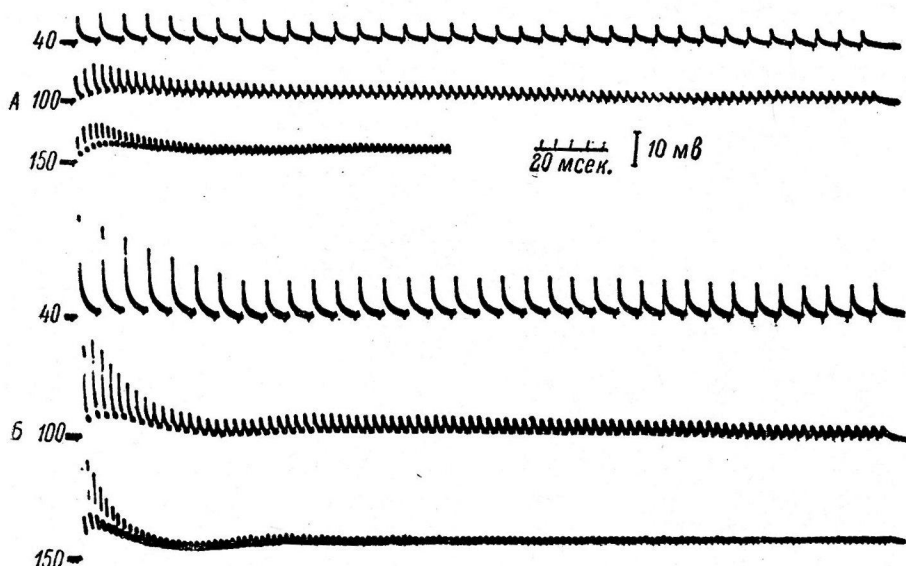


Рис. 5. Влияние увеличения содержания ионов кальция на ритмические ПКП.

А — ПКП в растворе Рингера; Б — то же через 30 мин. после действия на препарат раствора, содержащего 18 мМ кальция.

150 имп./сек. даже самый незначительный избыток ионов калия в окружающем мышцу растворе приводил к выпадению отдельных ПКП, при воздействии же аноксии при такой частоте наблюдалось лишь падение амплитуды без выпадения отдельных ПКП (рис. 6).

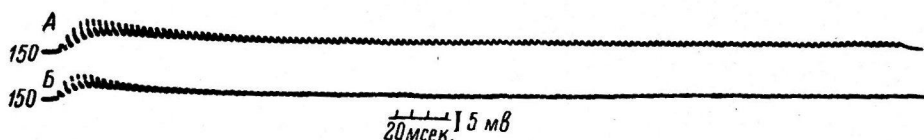


Рис. 6. Влияние аноксии на ПКП.

А — ПКП в растворе Рингера; Б — то же через 15 мин. после пропускания через камеру раствора, насыщенного азотом.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные ясно говорят о том, что фактором, способствующим появлению пресинаптического блокирования, является увеличение содержания в среде, окружающей пресинаптические терминалы, ионов калия, приводящее, вероятно, к некоторой их деполяризации. Усиление пресинаптического блокирования под действием ионов калия не связано с действием последних на постсинаптическую мембрану и на более проксимальные участки нервного волокна.

Учащение выпадений ПКП при ритмических раздражениях наблюдалось при таких концентрациях калия, при которых потенциал покоя постсинаптической мембраны существенно не изменялся; не происходило при этом и заметных изменений потенциалов действия, отводимых от входящего в мышцу нервного стволика.

Следует сказать, что выбор концевой пластинки имеет существенное значение для получения выраженного эффекта небольшого избытка ионов калия в окружающем растворе. В некоторых случаях этот эффект не наблюдался, видимо из-за затрудненной диффузии калия к нервным терминалям.

Более высокие концентрации ионов калия приводили к более выраженной деполяризации как нервных терминалей, так и самого мышечного волокна. Такая деполяризация уменьшала трансинаптическое действие пресинаптических окончаний, на что указывало уменьшение амплитуды одиночных ПКП, и особенно затрудняло приход к окончанию ритмических импульсов. Почти все ритмические импульсы угасали до поступления их к месту выделения медиатора, так что их трансинаптическое действие полностью исчезало.

Важно отметить, что такая деполяризация сказывалась на синаптической передаче не сразу после начала тетанизации. Вначале большее или меньшее количество импульсов проходило через окончания, и лишь затем наступало блокирование. Таким образом, приходящие импульсы ухудшали функциональное состояние двигательных терминалей, как это и предполагал Н. Е. Введенский (1901) в своем объяснении пессимального торможения. Вполне возможно, что в пресинаптических терминалях проходило и прямое взаимодействие двух догоняющих друг друга импульсов, проведение которых может быть замедлено (Воронцов, 1937, 1938). В то же время увеличение концентрации калия в окружающей среде значительно увеличивало частоту разрядов миниатюрных потенциалов так, что сам процесс выделения медиатора был не только не нарушен, но и усилен (Liley, 1956).

Данные настоящей работы показывают, что функциональные особенности пресинаптических терминалей холоднокровных и теплокровных животных существенно различаются. По данным (Krnjevic, Miledi, 1959), на нервно-мышечном препарате диафрагмы крысы основным фактором, способствующим пресинаптическому блокированию, является недостаточное снабжение кислородом; избыток ионов калия оказывает лишь небольшой угнетающий эффект. У лягушки пресинаптические терминали весьма стойки к аноксии, но прохождение ритмических импульсов по ним затруднено и может легко блокироваться даже небольшим избытком калия.

Возможно, что блокирование под действием калиевой деполяризации может лежать и в основе процесса пресинаптического блокирования для высоких частот раздражения в нормальном растворе Рингера. Проходящие по пресинаптическим терминалям высокочастотные импульсы вызывают выход в пресинаптической области ионов K^+ . В связи с незначительным их диаметром даже это небольшое количество калия могло заметно деполяризовать мембрану, приводя к пресинаптическому блоку.

Кальций в известной мере является антагонистом действия калия на пресинаптические терминали. Однако способ действия этих ионов не совсем идентичен, так как при одновременном действии ионов калия и кальция все же могла проявляться специфичность каждого из них. Восстанавливающее действие кальция можно отчасти объяснить небольшой гиперполяризацией, вызываемой им.

С другой стороны, известно, что кальций необходим для процесса, с помощью которого деполяризация вызывает освобождение из пресинаптических окончаний медиатора (Katz, 1962). С увеличением концентраций ионов кальция увеличивается и эффективность действия окончания (Castillo, Katz, 1954). Возможно, что при повышенной под действием Са способности окончания к выделению медиатора даже обычно не эффективные, затухающие в пресинаптических терминалях импульсы могут вызвать трансинаптическое действие.

ВЫВОДЫ

1. При изучении методом внутриклеточного отведения пресинаптического блокирования синаптической передачи при ритмическом раздражении кураризованного нервно-мышечного препарата портняжной мышцы лягушки увеличение содержания ионов калия в окружающем растворе до 5 мМ, не вызывающее заметного изменения потенциала покоя постсинаптической мембраны и проведения в более проксимальных участках нервного волокна, способствовало развитию пресинаптического блокирования.

2. Увеличение содержания кальция в окружающем растворе в значительной степени уменьшало пресинаптическое блокирование, вызванное калием.

3. При одновременном действии ионов калия и кальция сказывалась специфичность каждого из них.

4. Аноксия уменьшала амплитуду ПКП, но не приводила к пресинаптическому блокированию.

ЛИТЕРАТУРА

- Введенский Н. Е. (1901), Полн. собр. соч., 4, 14, 1953.
 Воронцов Д. С., Физиолог. журн. СССР, 22, 317, 1937; 24, 502, 1938.
 Костюк П. Г., Докл. на XX Междунар. конгр. физиолог. в Брюсселе, 272, 1956; Биофизика, 3, № 3, 274, 1958; 4, № 2, 134, 1959.
 Мавринская Л. Ф., Арх. анат., гистолог. и эмбриолог., 43, № 12, 3, 1962.
 Шамарина Н. М., Биофизика, 4, в. 2, 171, 1962.
 Castillo del J., Z. Stark, Journ. Physiol., 116, 507, 1952.
 Castillo del J., B. Katz, Journ. Physiol., 124, 560, 1954.
 Katz B., Proc. Roy. Soc., B, 155, 455, 1962.
 Krnjevic K., R. Miledi, Nature, 180, 814, 1957; Journ. Physiol., 140, 427, 1958; 149, 1, 1959.
 Liley A. W., Journ. Physiol., 134, 427, 1956.

Поступило 7 IV 1963

EFFECTS OF POTASSIUM, CALCIUM AND OF ANOXIA ON PRESYNAPTIC BLOCK IN MOTOR NERVE ENDINGS

By I. A. Vladimirova

From the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Ukr. SSR Acad. Sci., Kiev

ОБ АФФЕРЕНТНОЙ ИМПУЛЬСАЦИИ В ДИАФРАГМАЛЬНОМ
НЕРВЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ДЫХАНИЯ

Ю. Н. Зубилов

Лаборатория нейрофизиологии Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР,
Ленинград

Деятельность рецепторов дыхательной мускулатуры и ее роль в механизме рефлекторной регуляции дыхания выяснена значительно меньше, чем деятельность рецепторов легких, которой посвящены подробные исследования (Сергиевский, 1950; Liljestrand, 1958; Widdicombe 1963). Особенный интерес представляет изучение активности рецепторов диафрагмы, поскольку последняя имеет строго специфическое значение инспираторной мышцы. В. Д. Глебовский (1962а) провел электрофизиологический анализ афферентной импульсации рецепторов диафрагмы. Согласно его данным, качественный состав рецепторов диафрагмы аналогичен установленному для скелетных мышц. В диафрагмальной мышце имеются медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения типа сухожильных окончаний и мышечных веретен, а также в небольшом количестве — быстро адаптирующиеся рецепторы. Автором была показана связь деятельности рецепторов с пассивным растяжением и сокращением диафрагмы, а также с фазами дыхания.

В предыдущей работе нами была дана характеристика изменений афферентной деятельности дыхательного центра при апноэ, вызванном гипервентиляцией легких (Зубилов, 1962). Для более полного анализа этих изменений было важно выяснить динамику активности афферентного звена нервно-рефлекторной регуляции дыхания в указанных условиях.

Целью данной работы явилось изучение деятельности рецепторов диафрагмы в сопоставлении с активностью рецепторов легких как при самостоятельном дыхании животного, так и в условиях искусственного дыхания с переходом в гипервентиляционное апноэ.

МЕТОДИКА

Поставлено 45 опытов на кошках под хлоралозно-уретановым наркозом (1 г уретана и 30 мг хлоралозы на 1 кг веса). Афферентная импульсация от блуждающего и диафрагмального нервов отводилась биполярными электродами. На электроды накладывались периферический отрезок шейного ствола блуждающего нерва и один из стволиков диафрагмального нерва, отходящих от 5-го и 6-го шейных нервов; в некоторых опытах брался периферический отрезок общего ствола диафрагмального нерва. Потенциалы диафрагмы отводились тонкими медными проводниками в эмалевой изоляции, которыми прошивалась мышца у места ее прикрепления к грудине (справа или слева). В месте контакта мышцы с проводником эмаль удалялась на протяжении 0.5—1 мм. Регистрация изменений давления в трахее производилась с помощью капсулы Марей, к концу рычага которой прикреплялась лампочка. Луч от лампочки фокусировался на пленку. Регистрация биопотенциалов производилась двухканальным катодным осциллографом с усилителем переменного тока. Для раздувания легких и отсасывания из них воздуха применялся шприц Жанэ, который через тройник соединялся

с трахейной трубкой. Искусственное дыхание осуществлялось от аппаратов двух систем: в одних опытах — с принудительным нагнетанием воздуха и пассивным выдохом, в других — с активным нагнетанием и отсасыванием кислорода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Афферентная импульсация в диафрагмальном нерве характеризуется вспышками импульсов в ритме дыхания. Но в отличие от афферентной импульсации в блуждающем нерве, а также от электрической активности диафрагмы, возникающих в фазу инспирации, импульсация в диафрагмальном нерве сильно варьирует в разных опытах. Афферентные импульсы в диафрагмальном нерве могут возникать синхронно с фазой вдоха (рис. 1, А), выдоха (рис. 1, Б) или несколько смещаться по фазе (рис. 1, В). В некоторых опытах афферентная импульсация в диафраг-

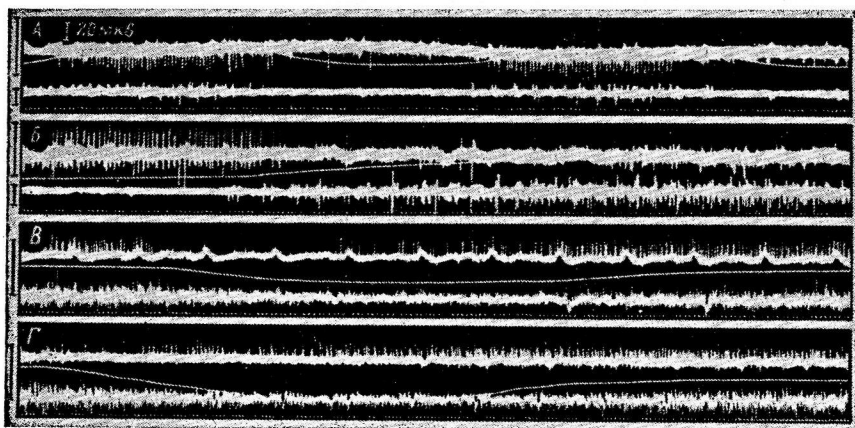


Рис. 1. Афферентная импульсация в диафрагмальном и блуждающем нервах при самостоятельном дыхании животного.

Сверху вниз: на А, Б — афферентная импульсация в диафрагмальном нерве, электрическая активность диафрагмы; на В, Г — афферентная активность в диафрагмальном, в блуждающем нервах. На всех рисунках сплошная линия между записями лучей — пневмограмма (при естественном дыхании животного вдох — вверх, при искусственном дыхании и раздувании легких — вниз). Отметка времени — 20 мсек. Калибровки — 20 мкв.

мальном нерве была почти непрерывной и короткие паузы между вспышками импульсов наблюдались только в конце вдоха (рис. 1, Г).

При раздувании легких давление в них повышается и диафрагма пассивно опускается. Афферентная импульсация в диафрагмальном нерве угнетается, а в блуждающем нерве (в силу того, что легкие растянуты) усиливается, теряет фазность и становится сплошной (рис. 2, А, Б, В). Спадение легких после выпуска воздуха сопровождается возникновением афферентной импульсации в диафрагмальном нерве и угнетением ее в блуждающем (рис. 2, В), после чего восстанавливается нормальная афферентная активность обоих нервов в ритме дыхания.

Отсасывание воздуха из легких оказывает противоположное раздуванию действие на афферентную импульсацию как в диафрагмальном, так и в блуждающем нервах. Во время отсасывания воздуха из легких давление в грудной полости и легких понижается и диафрагма под давлением со стороны брюшной полости пассивно поднимается вверх. Афферентная импульсация в диафрагмальном нерве усиливается, теряет фазность и становится сплошной, в блуждающем — угнетается (рис. 2, Д). Понижение давления в легких при отсасывании из них воздуха вначале рефлекторно вызывает у животного попытку вдоха, чему соответствует вспышка импульсов в блуждающем нерве. Но по мере спадения легких

афферентная импульсация в блуждающем нерве угнетается. Аналогичные изменения происходят при искусственном дыхании. Во время растяжения легких афферентная импульсация на вдохе в диафрагмальном нерве угнетается, в блуждающем — усиливается (рис. 2, Г). При выдохе наблюдается противоположная реакция.

Как известно, при достаточно интенсивном и длительном искусственном дыхании у животного развивается состояние апноэ. Ранее было показано (Зубилов, 1962), что это состояние характеризуется торможением инспираторной части дыхательного центра и возбуждением экспи-

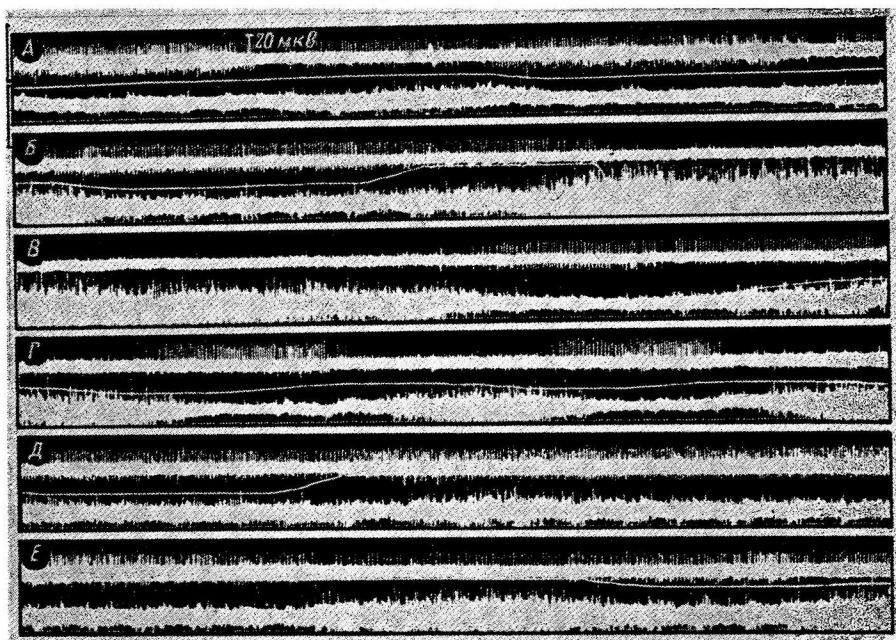


Рис. 2. Афферентная импульсация в диафрагмальном и блуждающем нервах при раздувании и отсасывании воздуха из легких.

Сверху вниз: токи действия диафрагмального и блуждающего нервов. А — без воздействия; Б, В — раздувание легких; Г — искусственное дыхание; Д, Е — отсасывание воздуха из легких.

раторной. Следовательно, состояние апноэ можно рассматривать как длительно удерживаемую экспирацию. Очевидно, положение диафрагмы в апноэ характеризуется поднятием ее купола в сторону грудной полости, обусловленным повышением тонуса экспираторной мускулатуры. Афферентная импульсация с рецепторов диафрагмы в условиях развившегося апноэ теряет фазность и становится сплошной, в блуждающем нерве значительно угнетается, также теряя фазность (рис. 3, А, Б). Раздувание легких на фоне апноэ угнетает афферентную импульсацию в диафрагмальном нерве и резко усиливает ее в блуждающем (рис. 3, В, Г). При отсасывании воздуха из легких в диафрагмальном нерве сплошная импульсация несколько усиливается по частоте, в блуждающем же остается без заметных изменений (рис. 3, Д, Е).

Перерезка спинного мозга на уровне 1-го шейного сегмента выключает деятельность дыхательной мускулатуры, но это не вносит каких-либо изменений в характере афферентной импульсации в блуждающем и диафрагмальном нервах при применявшихся нами воздействиях (рис. 4, А, Б, В).

Идентичность изменений афферентной импульсации в диафрагмальном и блуждающем нервах при раздувании легких, искусственном дыхании

и апноэ у интактных и спинальных животных свидетельствует, что эти изменения определяются пассивным растяжением легких и диафрагмы. В отношении рецепторов растяжения легких это положение действительно и для самостоятельного дыхания. Но деятельность рецепторов диафрагмы вызывается также сокращением ее мышечного аппарата (Глебовский, 1962б).

Для выяснения взаимоотношений между деятельностью рецепторов диафрагмы и ее сокращениями были проведены опыты с одновременной регистрацией афферентной импульсации в диафрагмальном нерве и элек-

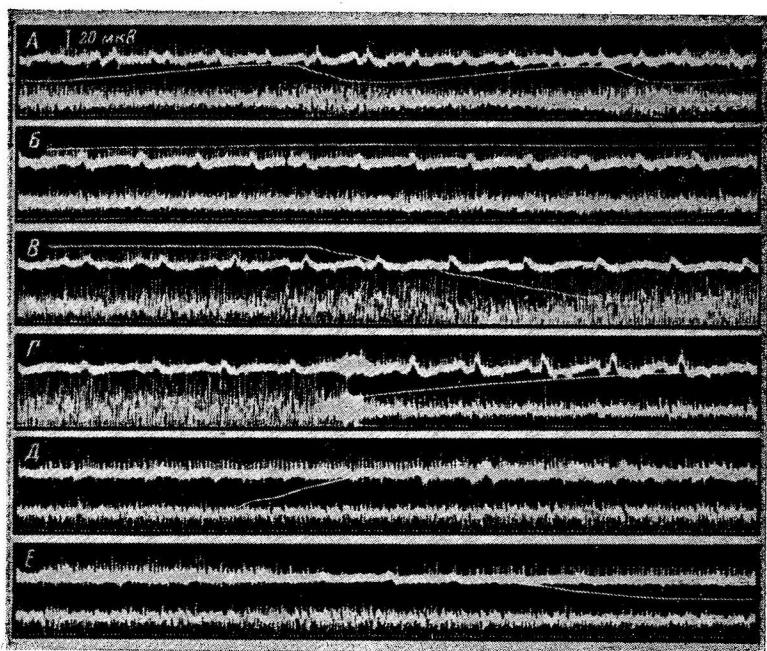


Рис. 3. Афферентная импульсация в диафрагмальном и блуждающем нервах на фоне апноэ.

Сверху вниз: афферентная импульсация в диафрагмальном, в блуждающем нервах. А — искусственное дыхание; Б — апноэ; В, Г — раздувание легких при апноэ; Д, Е — отсасывание воздуха из легких при апноэ.

трической активности диафрагмальной мышцы. Как уже отмечалось, раздувание легких сильно ослабляет или полностью угнетает афферентную импульсацию в диафрагмальном нерве. Электрическая активность мышцы при сохраненных блуждающих нервах претерпевает аналогичные изменения (рис. 5, А, Б, В).

Ритмическое раздувание легких при помощи аппарата для искусственного дыхания вызывает угнетение афферентной импульсации в диафрагмальном нерве в период вдоха и появление или усиление ее на выдохе. При достаточной интенсивности искусственного дыхания электрическая активность мышцы полностью угнетается (рис. 5, Г). На фоне развившегося апноэ при выключенном искусственном дыхании в диафрагмальном нерве наблюдается сплошная афферентная импульсация, в то время как активность мышцы отсутствует (рис. 5, Д). Раздувание легких в период апноэ угнетает афферентную импульсацию в диафрагмальном нерве, не вызывая никакой реакции в диафрагме (рис. 5, Е).

Приведенный выше материал свидетельствует о том, что афферентная импульсация в диафрагмальном нерве возникает в том случае, когда диафрагма подтянута внутрь грудной полости. Такая зависимость об-

условлена тем, что при подтягивании диафрагмы происходит раздражение мышечных и сухожильных рецепторов. При раздувании легких, отсасывании воздуха из них и в состоянии апноэ очень четко проявляются реципрокные отношения в афферентной импульсации с легких и диафрагмы. При всех указанных выше условиях растяжения легких и диафрагмы находятся в обратной зависимости. В период растяжения легких диафрагма уплощается, во время спадения поднимается в сторону грудной полости и растягивается.

При самостоятельном дыхании животного с частично денервированной диафрагмой (после перерезки одного из стволиков на шее) наблюдаются более разнообразные проявления деятельности ее рецепторов. У одних животных вспышки импульсов синхронизируются с фазой вдоха,

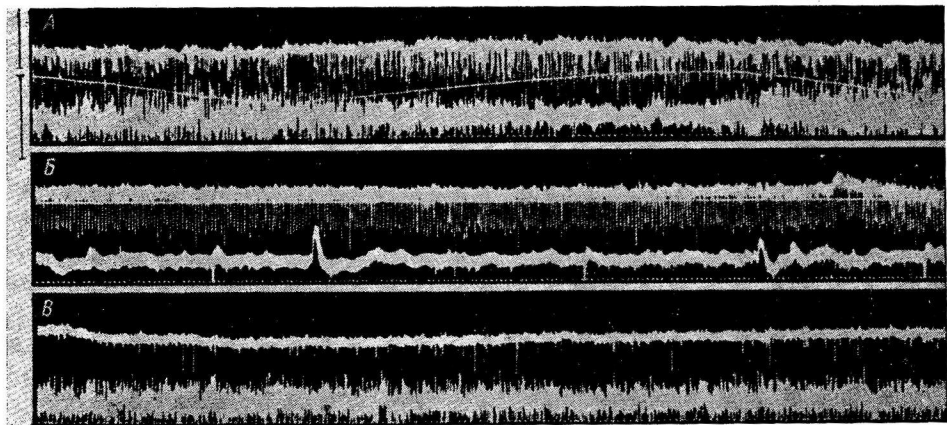


Рис. 4. Афферентная импульсация в диафрагмальном и блуждающем нервах у животного с перерезанным спинным мозгом на уровне 1-го шейного сегмента.

Сверху вниз: импульсация в диафрагмальном и блуждающем нервах. А — без воздействия; Б — импульсация на фоне выключенного искусственного дыхания; В — раздувание легких.

у других — с фазой выдоха. Причиной различных форм афферентной импульсации в диафрагмальном нерве, по-видимому, является наличие двух факторов: пассивного растяжения и активного сокращения мышцы. «Инспираторный» тип афферентной импульсации в диафрагмальном нерве несомненно связан с преобладанием раздражения рецепторов при сокращении мышечного аппарата диафрагмы. «Экспираторный» тип афферентной импульсации может быть обусловлен денервацией диафрагмы на стороне отведения. Регистрация афферентной импульсации в преобладающем числе опытов производилась от периферических концов перерезанных ветвей диафрагмального нерва, причем в одних опытах перерезалась одна ветвь, в других обе основные ветви. Следовательно, степень денервации в разных опытах была не одинаковой. Известно, что двигательная иннервация диафрагмы осуществляется исключительно за счет диафрагмального нерва (Маточкин, 1949). Наряду с различной степенью денервации диафрагмы существенное значение могли иметь индивидуальные вариации типа дыхания у подопытных животных в условиях наркоза. Возникновение афферентной импульсации в диафрагмальном нерве как при пассивном растяжении, так и при сокращении мускулатуры диафрагмы дает основание предполагать наличие в ней как рецепторов растяжения мышечных веретен, так и сухожильных рецепторов. Полученные в данной работе материалы согласуются с результатами работы В. Д. Глебовского (1962а) о составе рецепторов диафрагмы и о связи их деятельности с фазами дыхания.

При полном отсутствии сократительной деятельности диафрагмы на фоне гипервентиляционного апноэ наблюдается непрерывная афферентная импульсация. Эта импульсация, очевидно, вызвана пассивным натяжением диафрагмы, характеризующим ее положение на выдохе. Афферентная импульсация с рецепторов легких на фоне апноэ также ста-

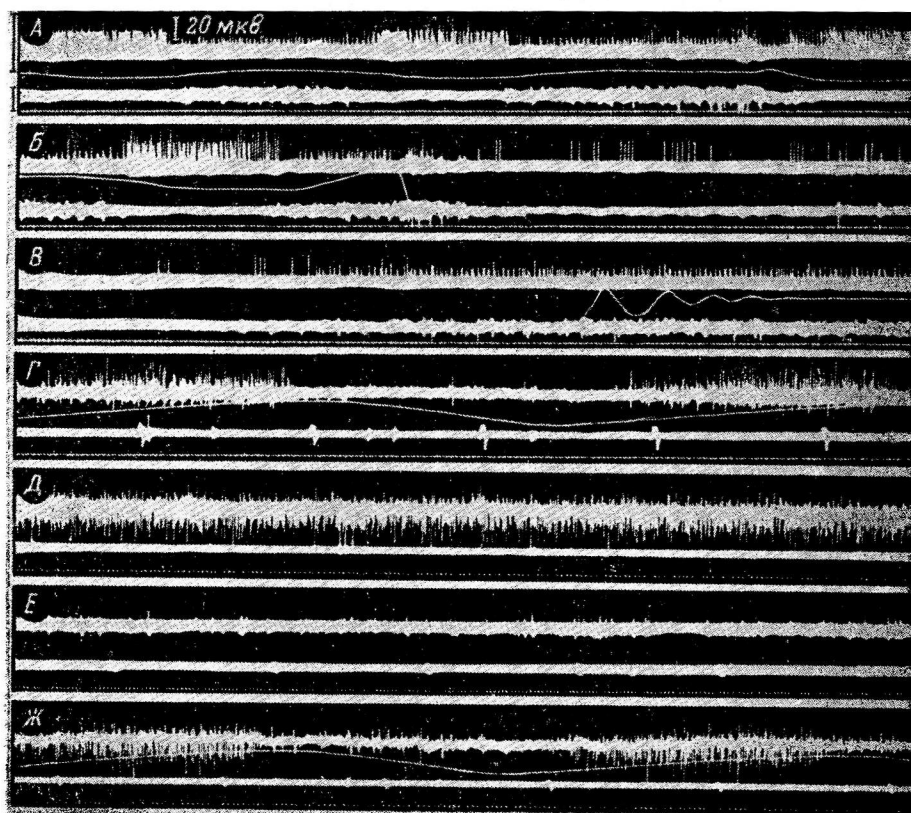


Рис. 5. Афферентная импульсация в диафрагмальном нерве и электрическая активность диафрагмы при различных воздействиях.

Сверху вниз: афферентная импульсация в диафрагмальном нерве и электрическая активность диафрагмы. А — без воздействия; Б, В — раздувание легких; Г — искусственное дыхание, Д — на фоне апноэ; Е — раздувание на фоне апноэ; Ж — искусственное дыхание.

новится сплошной, но испытывает значительное угнетение. Как известно, угнетение афферентной импульсации с легких обусловлено их спадением в экспирации. Следовательно, изменение деятельности рецепторов диафрагмы при апноэ характеризует функциональное состояние дыхательного аппарата как состояние стационарной экспирации. Этот вывод соответствует ранее полученным данным (Зубилов, 1962).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 45 острых опытах на кошках под хлоралозно-уретановым наркозом показано, что афферентная импульсация в диафрагмальном нерве при самостоятельном дыхании животного характеризуется вспышками импульсов в ритме дыхания. Эти вспышки могут синхронизироваться с фазой вдоха, выдоха или несколько смещаться по отношению к фазам дыхания. Афферентная импульсация в блуждающем нерве усиливается в фазу вдоха. Раздувание легких угнетает афферентную импульсацию

в диафрагмальном нерве и резко усиливает в блуждающем, отсасывание воздуха из них вызывает импульсацию в диафрагмальном нерве и угнетает импульсацию в блуждающем. При искусственном дыхании во время растяжения легких афферентная импульсация в диафрагмальном нерве угнетается, в блуждающем усиливается. На фоне апноэ импульсация в диафрагмальном нерве усиливается, теряет фазность и становится сплошной, в блуждающем же несколько угнетается и теряет фазность. Деятельность рецепторов диафрагмы при апноэ характеризует функциональное состояние дыхательного аппарата как состояние стационарной экспирации.

ЛИТЕРАТУРА

- Глебовский В. Д., Физиолог. журн. СССР, 48, № 5, 545, 1962а; Бюлл. экспер. биол. и мед., № 2, 17, 1962б.
Зубилов Ю. Н., Физиолог. журн. СССР, 48, № 5, 554, 1962.
Маточкин И. Н., Сб. тр. Архангельск. мед. инст., в. 9, 4, 1949.
Сергиевский М. В. Дыхательный центр млекопитающих животных. М., 1950.
Liljestrand A., Physiol. Rev., 38, 691, 1958.
Widdicombe J. G., Brit. Med. Bull., 19, № 1, 15, 1963.

Поступило 26 I 1963

AFFERENT IMPULSE ACTIVITY IN THE PHRENIC NERVE WITH DIFFERENT CHANGES IN RESPIRATION

By Yu. N. Zubilov

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

РЕФЛЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ
ДЛИТЕЛЬНОМ РАЗДРАЖЕНИИ АОРТАЛЬНОГО И СИНУСНОГО
НЕРВОВ

Л. И. Ершова

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

Явление адаптации кровяного давления и дыхания при адекватном раздражении рецепторов некоторых внутренних органов было описано в хорошо известных работах (Уголев, Хаютин, Черниговский, 1950; Хаютин, 1951; Черниговский, Хаютин, 1952).

О. С. Меркулова исследовала явления адаптации при раздражении некоторых нервов (*n. tibialis*, *n. peroneus*, *n. pelvicus*, *n. vagus* и др.) электрическими импульсами различной силы и частоты (Базанова, Ершова, Меркулова, Черниговский, 1962). Было показано, что степень адаптации зависит от частоты раздражения. Уже при частоте раздражения 10 в 1 сек. начинается заметное снижение прессорной реакции во время раздражения, а при частоте раздражения 30—40 в 1 сек. кровяное давление возвращается полностью к первоначальному уровню в течение одноминутного раздражения.

В настоящей работе мы исследовали вопрос о возможности получения явления адаптации при раздражении аортального нерва и нерва Геринга. В литературе имеется ряд работ, касающихся рефлекторных реакций при раздражении названных нервов. Однако данные различных авторов имеют некоторые противоречия. Такие исследователи, как Бейлисс (Bayliss, 1893), Ф. Тур (1903), Р. Альварец-Буйя (1948), В. В. Фролькис и З. А. Бушмакина (по монографии В. В. Фролькиса, 1959), указывают, что аортальный нерв при раздражении электрическим током вызывает лишь депрессорные реакции, причем депрессорный эффект сохраняется в течение всего периода раздражения. Однако в работах В. Е. Делова и В. И. Филистович (1952) и В. И. Филистович (1956) показана возможность получения пессимума при раздражении аортального и синусного нервов с частотой 200 в 1 сек.

Для выяснения вопроса о том, можно ли получить явление адаптации при раздражении этих нервов, мы применили длительное их раздражение электрическими импульсами разной частоты.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на кошках под уретановым наркозом (1,3 г/кг) и на кроликах без наркоза. Аортальный нерв и нерв Геринга препаровались на шее, их центральные концы помещались в погружные платиновые электроды. Раздражение производилось от генератора прямоугольных импульсов. Частота импульсов варьировала от 1 до 200 в 1 сек. Сила раздражения равнялась 3 пороговым. Длительность раздражения составляла 1—2 мин. и больше. Кровяное давление регистрировалось ртутным манометром в общей сонной артерии. Запись дыхания производилась из трахеи при помощи капсулы Марей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В первой серии экспериментов исследовались рефлексорные реакции при раздражении аортального нерва у кошек. Раздражение нерва с частотой от 1 до 200 в 1 сек. и при силе тока, равной 3 пороговым, в большинстве случаев вызывало стойкие депрессорные реакции (рис. 1), при

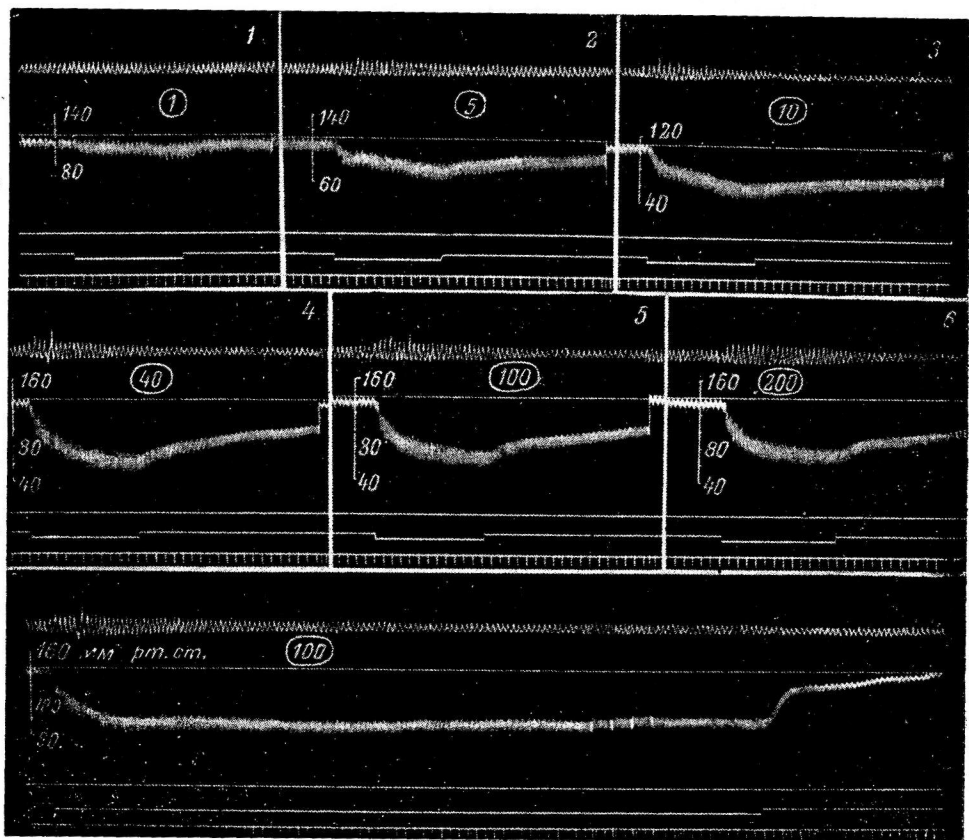


Рис. 1. Рефлексорные реакции кровяного давления при длительном раздражении аортального нерва кошки под уретановым наркозом. Отсутствие адаптации.

Раздражение аортального нерва прямоугольными импульсами электрического тока различной частоты (цифры в кружках — на этом и других рисунках — частота раздражений в 1 сек.); длительность импульса 0.2 мсек.; длительность раздражения 1 мин. (1—6) и 12 мин. (7). Сверху вниз: дыхание; линия исходного уровня кровяного давления; кровяное давление в сонной артерии; нулевая линия ртутного манометра; отметка раздражения; отметка времени (5 сек.).

этом в течение 1—2 мин. раздражения не происходило возвращения кровяного давления к первоначальному уровню.

При раздражении нерва с частотой 1—2 в 1 сек. наблюдались слабые депрессорные реакции, а начиная с 5—10 в 1 сек. имело место значительное снижение кровяного давления. При раздражении с частотой 20—40 в 1 сек. депрессорные реакции достигают своей максимальной величины и при увеличении частоты раздражения депрессорная реакция не углубляется. Кроме того, были исследованы также длительные раздражения, когда в течение 5—25 мин. кровяное давление держалось на низком уровне во время всего периода раздражения.

В этой серии из 15 опытов только в 6 наблюдалась адаптация, однако величина адаптации небольшая, степень адаптации¹ не превышала 60%

¹ Степень адаптации — отношение величины изменения кровяного давления в конце 1-й мин. раздражения к максимальному снижению давления, выраженное в процентах.

(рис. 2, 1—5). Следует отметить, что в ряде опытов, где удалось наблюдать адаптацию, абсолютная величина раздражающего тока была небольшой — 0.6 в (порог — 0.2 в). Оказалось, что всегда при малой силе раздражения можно наблюдать явление адаптации. В то время как при силе тока в 3 порога не наблюдалось адаптации, при силе тока в 1 порог всегда можно было наблюдать это явление.

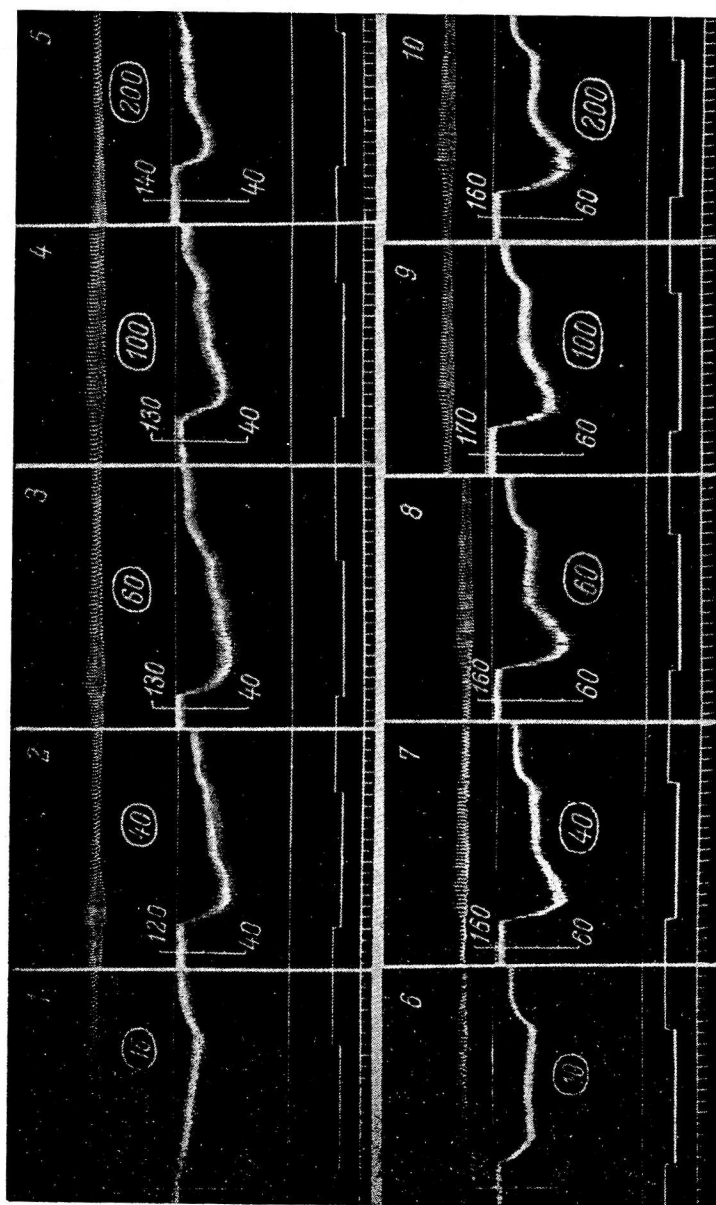


Рис. 2. Рефлекторные реакции кровяного давления при длительном раздражении аортального нерва и нерва Геринга у кошки под уретановым наркозом.

Раздражение центрального конца аортального нерва (1—5) и нерва Геринга (6—10) прямоугольными импульсами электрического тока различной частоты.

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

Объяснить этот факт, по-видимому, можно, исходя из работ Дугласа и сотр. (Douglas, Ritchie, Shaumann, 1955, 1956). Они показали, что эти нервы включают два рода депрессорных волокон: толстые баросенсорные волокна, имеющие низкий порог раздражения и обладающие малым депрессорным действием, и тонкие немиелинизированные баросенсорные волокна, имеющие высокий порог раздражения и обладающие большим депрессорным действием. Возможно, что явление адаптации, наблюдав-

шееся нами при раздражении малыми силами, связано с возбуждением толстых баросенсорных волокон. В пользу этой точки зрения говорит серия экспериментов, проведенных нами на кроликах.

Результаты этой серии опытов сходны с результатами, полученными на кошках. Из 15 опытов, проведенных на кроликах, только в 4 наблюдалась адаптация, в большинстве же опытов адаптации не наблюдалось (рис. 3).

Следует подробно рассмотреть случаи, где нам удалось наблюдать явление адаптации у кроликов. Оказалось, что в двух случаях сила при-

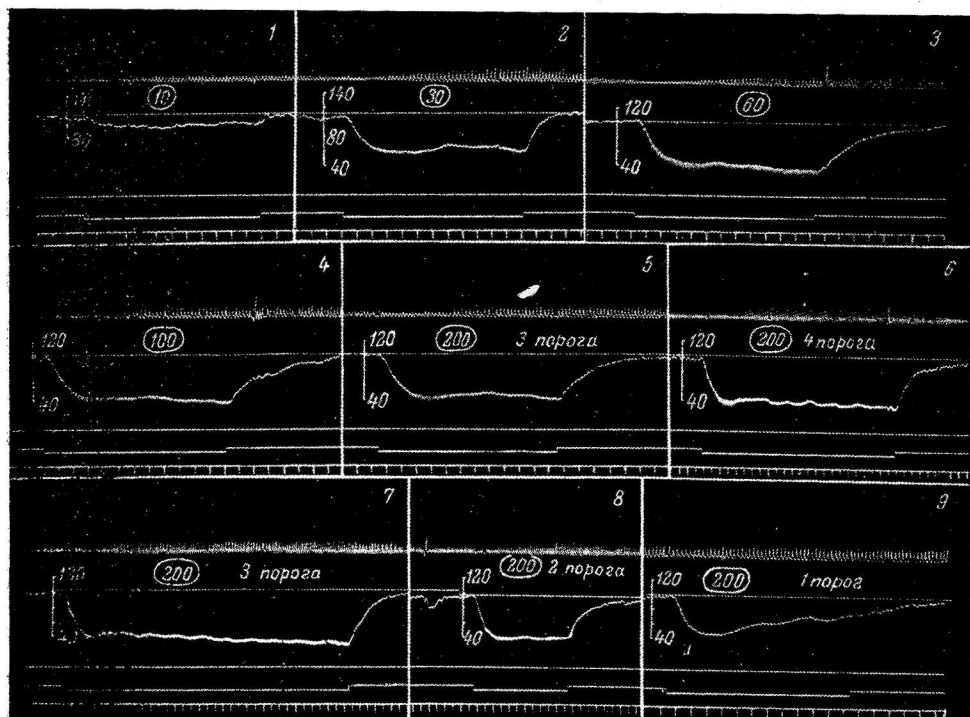


Рис. 3. Рефлекторные реакции кровяного давления при раздражении аортального нерва кролика без наркоза. Отсутствие адаптации.

Раздражение центрального конца аортального нерва прямоугольными импульсами электрического тока различной частоты; длительность импульса 1 мсек.; напряжение тока 1.8 в (порог депрессорной реакции 0.6 в); длительность раздражения 1 мин. (1—5, 8, 9), 2 мин. (6) и 3 мин. (7). Наличие частичной адаптации при раздражении с силой тока, равной 1 порогу (9).
Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

менявшегося раздражения была очень мала (3 порога = 0.3 в и 0.6 в), в других двух случаях, хотя сила тока составляла 5—6 в, степень адаптации не превышала 15%. В основном же, даже при увеличении силы тока в 40 раз по отношению к порогу раздражения, мы наблюдали лишь углубление депрессорных эффектов.

В этих опытах на кроликах, так же как и в опытах на кошках, мы наблюдали адаптацию при силе раздражения в 1 порог, а иногда в 2 порога (рис. 3, 9). Следовательно, приняв во внимание анализ состава волокон аортального нерва, приведенный Дугласом и сотрудниками, можно считать, что явление адаптации связано с возбуждением толстых баросенсорных волокон, тем более, что аортальный нерв кролика не содержит прессорных волокон.

Во второй серии опытов были исследованы рефлекторные реакции при длительном раздражении нерва Геринга (эти опыты проведены на кошках). В этом случае мы обнаружили несколько иное соотношение. В се-

рии из 20 опытов только в 4 не наблюдалось адаптации. В этих 4 опытах при длительном раздражении нерва силой тока, равной 2 и 3 порогам, также не наблюдается возвращения кровяного давления к первоначаль-

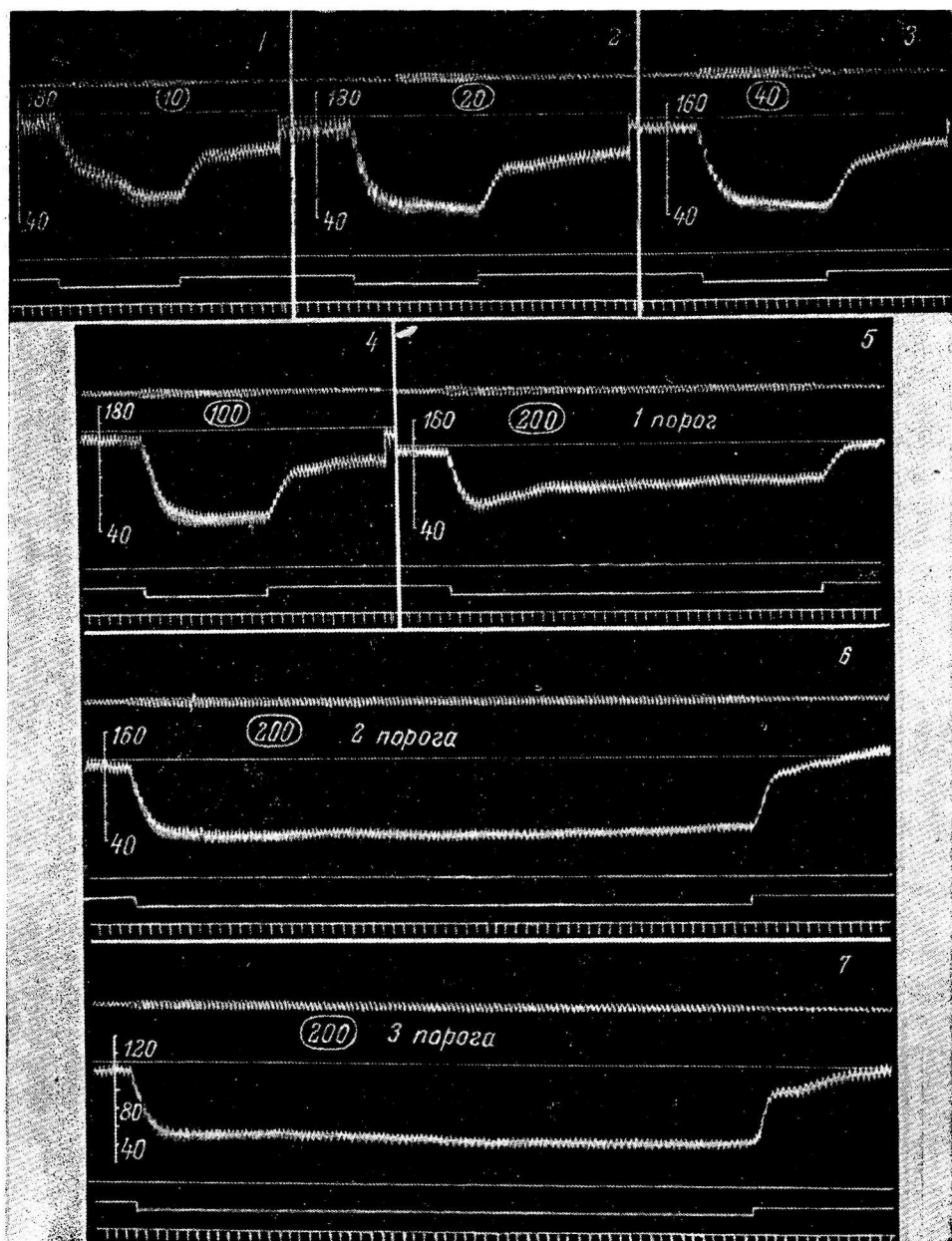


Рис. 4. Рефлекторные реакции кровяного давления при раздражении нерва Геринга у кошки под уретановым наркозом. Отсутствие адаптации.

Раздражение центрального конца нерва Геринга прямоугольными импульсами электрического тока различной частоты; длительность раздражения 1 мсек.; напряжение тока 6 в (порог депрессорной реакции 2 в); длительность раздражения 1 мин. (1—4), 3 мин. (5) и 5 мин. (6—7).

ному уровню во время раздражения; только при раздражении силой тока, равной 1 порогу, наблюдается частичная адаптация (рис. 4). В остальных 16 опытах адаптация наблюдалась, но степень адаптации не превы-

пала 50%. Наличие адаптации можно наблюдать, начиная с частоты 40 в 1 сек. При этом обнаруживается характерный ход кривой: после резкого падения кровяного давления в начале раздражения оно держится 20—30 сек. на низком уровне, после чего кровяное давление немного

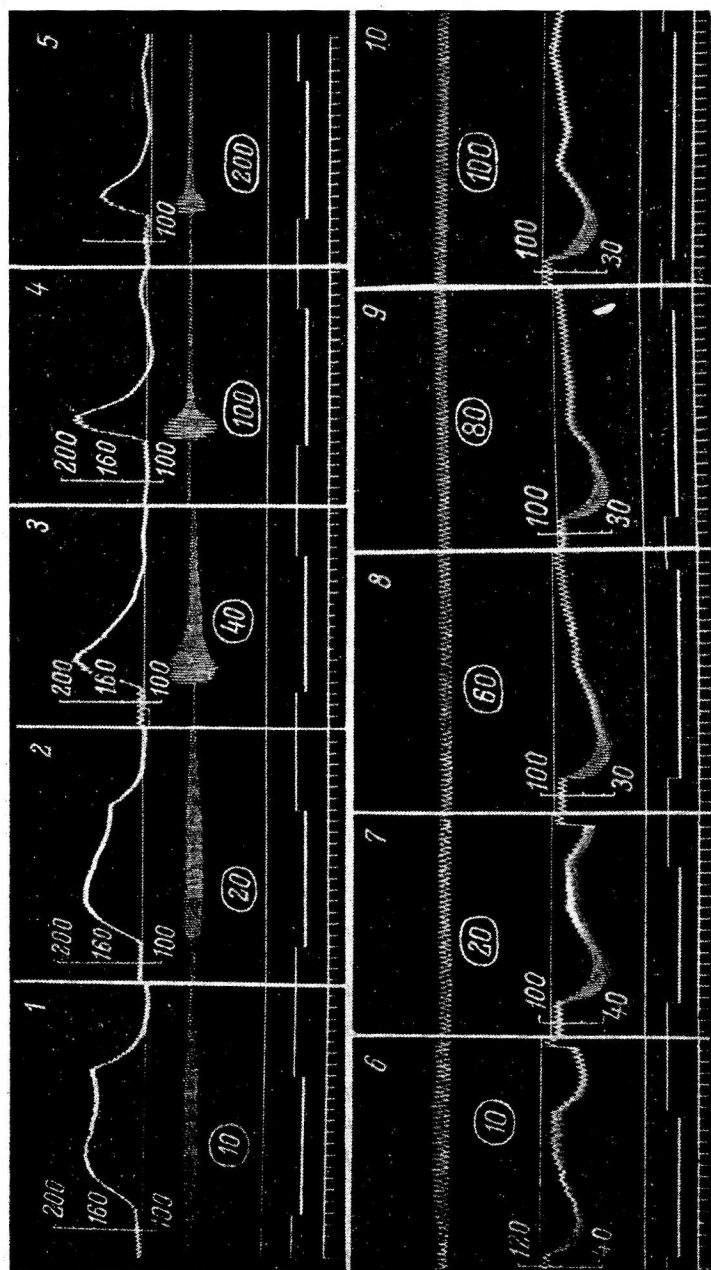


Рис. 5. Рефлекторные реакции кровяного давления при длительном раздражении п. tibialis и п. vagus. Развитие адаптации по мере увеличения частоты раздражения.

Раздражение центрального конца п. tibialis (1—5) и п. vagus (6—10) прямоугольными импульсами электрического тока различной частоты. Сверху вниз на 1—5: кровяное давление в сонной артерии; линия исходного уровня кровяного давления; дыхание; нулевая линия ртутного манометра; отметка раздражения; отметка времени (5 сек.). На 6—10 обозначения кривых те же, что и на рис. 1.

поднимается, а затем до прекращения раздражения остается без изменения на этом новом уровне (рис. 2, 6—10).

Таким образом, и в случае раздражения нерва Геринга мы не обнаружили быстрой адаптации, увеличивающейся в зависимости от возрастания частоты раздражения, как это показано для ряда других нервов О. С. Меркуловой. На рис. 5 демонстрируются реакции кровяного дав-

ления при раздражении *n. tibialis* и *n. vagus*. Здесь мы ясно видим изменение характера реакции при увеличении частоты раздражения. Уже при частотах 40—60 в 1 сек. кровяное давление возвращается к первоначальному уровню за период времени, меньший 1 мин., хотя раздражение длится 1 мин., т. е. происходит полная адаптация.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из наших опытов, явление адаптации при раздражении депрессорного и синусного нервов наблюдается не часто. Кроме того, адаптация в случае раздражения этих нервов наступает медленно. Все это говорит об определенной особенности изучаемых нами рефлекторных дуг.

По-видимому, эту особенность можно связать с классификацией собственных и сопряженных рефлексов, данной В. Н. Черниговским (1960). Можно считать, что для аортального и синусного нервов рефлекс на изменение кровяного давления является собственным. Собственные же рефлексы характеризуются тем, что адаптируются очень медленно. Эта особенность собственных рефлексов подробно исследована в работах В. М. Хаютина (1954) и Т. С. Лагутиной (1957). В опытах В. М. Хаютина показано, что при раздувании мочевого пузыря в тот момент, когда сопряженные рефлексы на кровообращение и дыхание адаптируются, рефлекс на уретру (в данном случае собственный рефлекс) все еще возрастает. Т. С. Лагутина представила электрофизиологический анализ этого явления и получила сходные результаты.

В нашей работе мы исследовали деятельность нервных проводников, имеющих прямое отношение к регуляции кровяного давления, поэтому, исходя из изложенного выше, можно считать закономерной их малую способность к адаптации.

Подтверждение наших данных мы находим в работе В. М. Хаютина с длительным адекватным раздражением рецепторов каротидного синуса (Хаютин, 1957). Раздражение производилось путем длительного повышения перфузионного давления в каротидном синусе. Было показано, что за час непрерывного раздражения величина рефлекса уменьшается на 20—50%, причем наиболее быстро это уменьшение происходит в первые минуты повышения перфузионного давления. Последнее указание очень четко согласуется с нашими данными, ибо характер кривой при раздражении синусного нерва совпадает с кривыми, полученными В. М. Хаютиным при адекватном раздражении: основное уменьшение реакции происходит в течение первой минуты раздражения (рис. 2, 6—10).

Следует отметить, что в своих работах В. Е. Делов и В. И. Филистович объясняют это уменьшение депрессорной реакции при раздражении аортального и синусного нервов возникновением в центрах пессимального торможения. Они показали, что при частоте раздражения 200 в 1 сек. наблюдается быстрое возвращение упавшего кровяного давления к первоначальному уровню, но быстрая смена частоты раздражения на более низкую (50 в 1 сек.) приводит опять к резкому падению давления. В результате можно получить кривую, сходную с классическими кривыми оптимума-пессимума Введенского. Однако нам, как и другим авторам (Тур, 1903; Альварец-Буйя, 1948; Фролькис, 1959, и др.), не удалось повторить опыты Делова и Филистович, хотя методика была сходной. Очевидно, наблюдавшийся Деловым и Филистович феномен не является общей закономерностью в деятельности сердечно-сосудистой системы.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенной работы установлено, что при раздражении аортального нерва и нерва Геринга нельзя получить быстрой адаптации, как при раздражении ряда соматических и висцеральных нервов.

2. Случаи возникновения адаптации связаны с определенными условиями: в наших опытах — малая сила раздражения.

3. Малая способность к адаптации объясняется, вероятно, тем, что для данных нервов рефлекс на кровяное давление является собственным.

ЛИТЕРАТУРА

- Альварец-Буйя Р., Физиолог. журн. СССР, 34, № 5, 583, 1948.
 Базанова И. С., Л. И. Ершова, О. С. Меркулова, В. Н. Черниговский, Матер. Конфер. по пробл. «Функциональные взаимоотношения между различными системами организма в норме и патологии», Иваново, 1962.
 Делов В. Е., В. И. Филистович, Физиолог. журн. СССР, 38, № 2, 206, 1952.
 Лагутина Т. С., Бюлл. exper. биол. и мед., 44, № 7, 3, 1957.
 Тур Ф. Изв. Акад. наук, 18, серия 5, 213, 1903.
 Уголев А. М., В. М. Хаятин, В. Н. Черниговский, Физиолог. журн. СССР, 36, № 1, 117, 1950.
 Филистович В. И., Физиолог. журн. СССР, 42, № 6, 477, 1956.
 Фролькис В. В. Рефлекторная регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы. Киев, 1959.
 Хаятин В. М. Материалы к механизму адаптации безусловных интероцептивных рефлексов. Дисс. 1951; ДАН СССР, 113, № 5, 1177, 1957.
 Черниговский В. Н. Интероцепторы. М., 1960.
 Черниговский В. Н., В. М. Хаятин. В сб.: «Нервная регуляция кровообращения и дыхания», М., 1952.
 Bayliss W. M., Journ. Physiol., 14, 303, 1893.
 Douglas W. W., W. Schaumann, Journ. Physiol., 128, 1, 10P, 1955; 132, 1, 173, 1956.
 Douglas W. W., J. M. Ritchie, W. Schaumann, Journ. Physiol., 130, 2, 12P, 1955; 132, 1, 173, 1956.

Поступило 4 V 1963

REFLEX BLOOD PRESSURE RESPONSES TO CONTINUOUS STIMULATION OF AORTAL AND SINUS NERVES

By L. I. Yershova

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

РЕФЛЕКТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА КОРОНАРНЫЕ СОСУДЫ

Б. И. Ткаченко

Отдел общей физиологии им. акад. К. М. Быкова Института экспериментальной
медицины АМН СССР, Ленинград

Вопрос о характере рефлекторных влияний с коронарных сосудов на мозговое кровообращение относится к числу наименее изученных. В литературе нам удалось найти лишь одну работу (Krauer, Wood, Montes, 1943), в которой на сердечно-легочно-головном препарате было отмечено расширение мозговых сосудов при воздействии вератрина на рецепторы коронарных сосудов.

Точно также в литературе слабо освещен вопрос о характере изменений мозгового кровообращения при нарушениях коронарного кровотока, хотя клинические и патологоанатомические исследования свидетельствуют о наличии церебро-васкулярных расстройств при инфарктах миокарда (Боголепов, 1949; Драчева, 1956; Меликова, 1956; Уткин, 1956; Farinelli, Barboni, 1957; Трошин, 1960, и др.).

Целью настоящей работы являлось выяснение характера изменений сопротивления мозговых сосудов при раздражении хеморецепторов коронарных сосудов и при кратковременной ишемии миокарда.

МЕТОДИКА

Для выполнения поставленной задачи существующие методы изучения функциональных изменений мозговых сосудов были неприменимы. Одни из них («изолированная голова») не могли быть использованы нами ввиду выключения в этом случае рефлекторных влияний с каротидных синусов на мозговое кровообращение и чрезвычайной сложности этого метода, другие же (дифференциальная манометрия, термоэлектрический способ) не всегда могли отражать активный характер изменений мозговых сосудов, поскольку на эти изменения наслаиваются сдвиги общего артериального давления.

В связи с этим необходимо было отыскать такой способ регистрации изменений мозговых сосудов, который давал бы уверенность в их активном характере, а также сохранял рефлекторные влияния на мозговые сосуды с рецепторов каротидных синусов. Последнее обстоятельство требовалось ввиду того, что рядом авторов (Gollwitzer-Meier, Eckardt, 1934; Шлыков, 1936; Bauckaert, Jourdan, 1949; Рыжова, 1957; Блинова, Рыжова, 1957) показано существенное значение каротидных синусов в регуляции тонуса мозговых сосудов.

При разработке метода регистрации сопротивления мозговых сосудов мы обратили внимание на тот факт, что у различных животных, в отличие от кровоснабжения мозга у человека, степень развития внутренних сонных и позвоночных артерий выражена не одинаково. Как следует из данных В. Н. Жеденова (1937), Е. С. Яковлевой (1947), Б. Н. Клосовского (1951), у кошек слабо развиты или редуцированы как внутренние сонные, так и позвоночные артерии; кровоснабжение мозга у них осуществляется за счет ветвей внутренней челюстной артерии. Последняя, являясь ветвью наружной сонной артерии, образует на основании черепа так называемую «чудесную сеть», от которой в свою очередь берет начало мозговая часть внутренней сонной артерии *a. carotis cerebialis*.

Учитывая эту особенность кровоснабжения мозга у кошек, мы для сохранения у них рефлекторных влияний с рецепторов каротидных синусов на сосуды мозга ис-

пользовали стабилизированную подачу крови в наружные сонные артерии от кошки-донора или собственной крови животного с помощью перфузионного насоса.

В первом случае один конец полиэтиленовой трубки вводился в брюшную аорту (рис. 1, 6) донора и после заполнения кровью этой трубки, два других конца ее вставлялись в наружные сонные артерии 1 реципиента. В наружные яремные вены 4 также вводились трубки, кровь из которых свободно оттекала в воронку 8. Последняя с помощью трубки соединялась с нижней полую вену 7 донора. Схема опыта представлена на рис. 1. Отток крови из воронки в нижнюю полую вену достигался благодаря разности уровней расположения животных. Для этого кошка-реципиент помещалась на 20—25 см выше уровня донора. Разобщение трубок, отводящих кровь из наружных яремных вен реципиента в нижнюю полую вену донора, с помощью воронки было

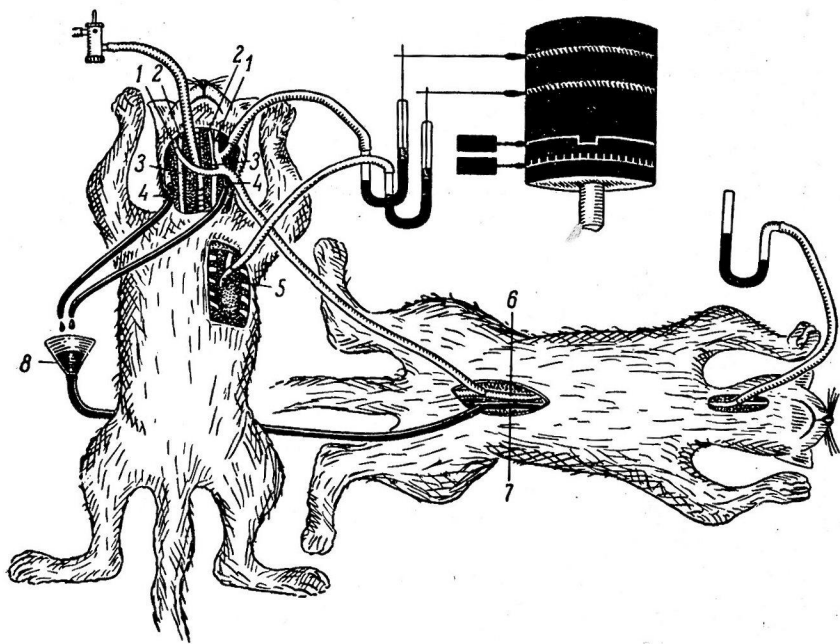


Рис. 1. Схема регистрации изменений сопротивления мозговых сосудов у кошек.

1 — наружные сонные артерии; 2 — внутренние сонные артерии; 3 — общие сонные артерии; 4 — наружные яремные вены; 5 — левая подключичная артерия; 6 — брюшная аорта; 7 — нижняя полая вена; 8 — воронка.

необходимо для контроля за количеством оттекающей крови и скоростью ее оттока из мозговых сосудов, а также для регулировки количества крови, поступающей в венозную систему донора. Внутренние сонные артерии и внутренние яремные вены реципиента в этом случае перевязывались. Уровень артериального давления регистрировался в левой подключичной артерии реципиента и в общей сонной артерии донора.

Кровь из брюшной аорты донора поступала в наружные сонные артерии реципиента. Поскольку поступающая в сосуды мозга кровь подавалась из аорты донора под постоянным давлением, всякие изменения давления в наружной сонной артерии реципиента были связаны с реакцией мозговых сосудов на тот или иной раздражитель. Эти изменения регистрировались при помощи ртутного манометра, соединенного через тройник с подающей кровью трубкой.

В случае использования перфузионного насоса для регистрации сопротивления мозговых сосудов опыт проводился на одной кошке. При этом после вскрытия грудной полости и подключения животного к аппарату для искусственного дыхания вход перфузионного насоса соединялся с левой подключичной артерией, а выход — с наружными сонными артериями. Внутренние сонные артерии перевязывались. Общее артериальное давление регистрировалось в бедренной артерии. Поскольку перфузионный насос подавал в сосуды виллизиева круга стабилизированный объем крови под постоянным давлением, всякие изменения давления на выходе аппарата были связаны только с реакцией мозговых сосудов.

Контрольные опыты показали, что изменения сопротивления сосудов виллизиева круга полностью исчезают после выключения нервных влияний на мозговые сосуды, в то время как изменения общего артериального давления сохраняются. Эти данные свидетельствовали и о том, что в условиях примененного нами метода изменения кро-

вотока через слабо выраженные позвоночные артерии, отражающие сдвиги артериального давления, существенно не сказываются на величине сопротивления мозговых сосудов.

Если необходимо было исключить рефлексорные влияния с каротидных синусов на тонические изменения мозговых сосудов, мы пользовались не денервацией каротидных синусов, которая ведет к существенным изменениям функционального состояния вегетативных центров, а методом стабилизации давления в общих сонных артериях. Этим же способом можно пользоваться для выключения сосудов головы из общего круга кровообращения при выяснении степени их участия в изменениях общего артериального давления. Для осуществления этого способа, как и в предыдущем случае, животные располагались на разных уровнях.

Как известно, у собак и кошек от дуги аорты отходят два сосуда: плече-головная артерия, которая делится на общие сонные и правую подключичную, и левая подключичная артерия. В связи с этим наиболее простым и удобным способом являлась подача крови из брюшной аорты донора в плече-головную артерию реципиента, а отведение крови от головы производилось из верхней полой вены реципиента через промежуточную воронку в нижнюю полую вену донора. Сопротивление сосудов виллизиева круга в этом случае регистрировалось в периферическом конце одной из общих сонных артерий, а уровень артериального давления — в левой подключичной артерии. Для устранения возможности влияния сосудов правой передней конечности на показатель реакции тонического состояния мозговых сосудов правая подключичная артерия перевязывалась.

В том случае, когда использовался перфузионный насос для стабилизации подачи крови в сосуды мозга, исключение рефлексорных влияний с каротидных синусов на сосуды мозга осуществлялось путем соединения входа аппарата с левой подключичной артерией, а выхода его — с плече-головной. Кровоснабжение правой передней конечности при этом исключалось. Сопротивление в сосудах виллизиева круга определялось по уровню давления на выходе аппарата. Общее артериальное давление регистрировалось в бедренной артерии.

Применение указанных способов регистрации сопротивления мозговых сосудов позволило использовать их в экспериментах для выяснения характера изменений тонического состояния сосудов виллизиева круга при рефлексорных влияниях с коронарных сосудов, а также дало возможность установить роль каротидных синусов в осуществлении этих реакций.

Методика опытов с раздражением химиорецепторов коронарных сосудов описана в предыдущем сообщении (Ткаченко, 1963).

Кратковременная ишемия миокарда вызывалась временным прекращением кровотока в левой коронарной артерии или в ее нисходящей и опоясывающей ветвях. Опыты проведены на кошках под уретановым наркозом (1 г/кг).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опыты по изучению сопротивления мозговых сосудов показали, что при депрессорной реакции, вызванной раздражением химиорецепторов коронарных сосудов, имели место различные изменения мозгового кровообращения. Так, в случае регистрации сопротивления мозговых сосудов при стабилизированном давлении в каротидных синусах (подача крови в сосуды мозга через плече-головную артерию) депрессорная реакция чаще всего сопровождалась снижением сопротивления мозговых сосудов, которое свидетельствовало об их расширении. В некоторых случаях при той же депрессорной реакции вместо расширения мозговых сосудов наблюдалось их сужение.

Время возникновения изменений сопротивления мозговых сосудов при воздействии на коронарные сосуды различных химических веществ было различным. В том случае, когда в коронарный кровоток вводился вератрин, расширение мозговых сосудов наступало уже через 2—3 сек. после начала снижения артериального давления (рис. 2, А). Если же в коронарные сосуды вводились другие вещества, то расширение мозговых сосудов наступало через более длительный латентный период (10—12 сек.) и проявлялось на кривой в виде более выраженного падения их сопротивления (рис. 2, Б).

Небольшой латентный период расширения мозговых сосудов, отмеченный в первом случае, свидетельствовал о рефлексорной природе этой

реакции. Изменения же, наблюдаемые во втором случае, можно было бы объяснить проникновением через Тебезиевы вены в общий ток крови веществ, вводимых в коронарные сосуды. Однако против этого свидетельствовал прежде всего тот факт, что после перерезки симпатических

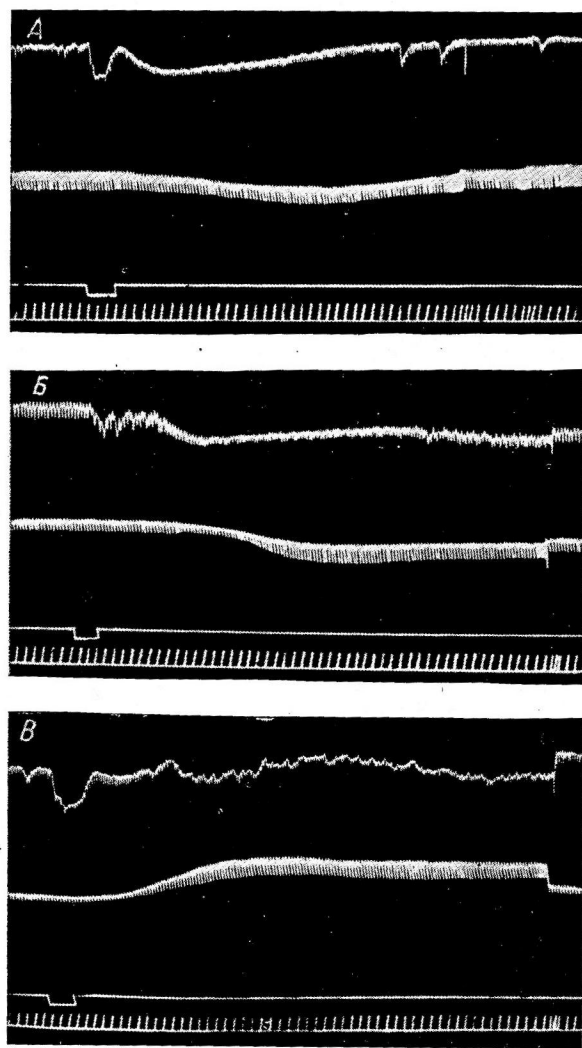


Рис. 2. Характер изменений сопротивления мозговых сосудов в ответ на введение в коронарный кровоток химических веществ при стабилизации давления в каротидных синусах.

А — 0.5 мл вератрина 10^{-4} ; Б — 0.5 мл адреналина 10^{-4} ; В — 0.5 мл никотина 10^{-3} . Сверху вниз: артериальное давление; сопротивление мозговых сосудов (аутоперфузия); отметка введения вещества в коронарный кровоток; отметка времени (2 сек.).

нервов на шее и удаления звездчатых ганглиев введение в коронарный кровоток всех указанных веществ не вызывало реакции мозговых сосудов, в то время как рефлекторные изменения общего артериального давления продолжали иметь место. Кроме того, при введении в коронарные сосуды растворов адреналина мы наблюдали расширение мозговых сосудов, согласно же литературным данным (Polonovski, Schmitt, Pelou, 1954; Kovach, 1955; Мчедlishvili, 1960) и нашим контрольным наблюдениям, введение адреналина в мозговой кровоток вызывает сужение мозговых сосудов. Все сказанное позволяет считать, что при воздействии на коронарные сосуды имеют место прежде всего рефлекторные изменения мозгового кровообращения, в то время как гуморальные факторы не играют в этом случае решающей роли.

Если в коронарные сосуды вводились растворы никотина и адреналина в высоких концентрациях (10^{-3}), вызывающих общую прессорную реакцию, сопротивление мозговых сосудов всегда повышалось (рис. 2, В).

В связи с тем, что указанные изменения мозгового кровообращения были получены в условиях стабилизации давления в каротидных синусах,

представляло интерес выяснить характер этих изменений в физиологических условиях осуществления рефлекторных влияний с коронарных сосудов на мозговое кровообращение при участии каротидных синусов. С этой целью была проведена серия опытов, в которых перфузия мозговых сосудов производилась через наружные сонные артерии. При этом сдвиги

общего артериального давления, обусловленные раздражением химиорецепторов коронарных сосудов, вызывали изменения давления в каротидных синусах, что давало возможность последним осуществлять рефлекторные влияния на мозговое кровообращение. Опыты показали, что

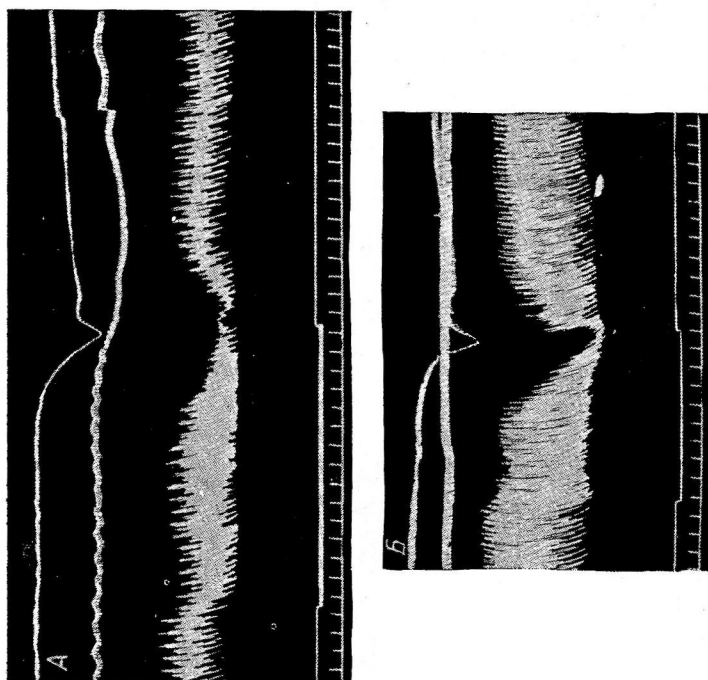


Рис. 4. Характер изменений сопротивления мозговых сосудов (А — снижение сопротивления, В — повышение) при ишемии миокарда в условиях стабилизации давления в каротидных синусах.

Сверху вниз: артериальное давление; сопротивление мозговых сосудов; сила сердечных сокращений; отметка прекращения кровотока в коронарной артерии; отметка времени (3 сек.).

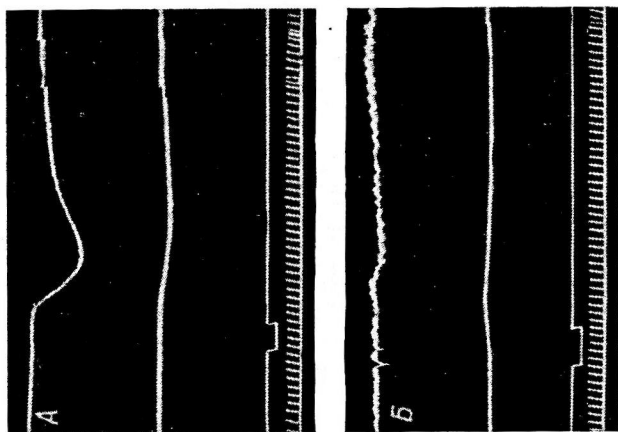


Рис. 3. Изменения сопротивления мозговых сосудов при введении химических веществ в коронарный кровоток (аутоперфузия мозговых сосудов через наружные сонные артерии).

А — 0.5 мл никотина 10^{-6} ; В — 0.5 мл адреналина 10^{-6} .
Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

в этих условиях при воздействии на коронарные сосуды имевший место ранее длительный латентный период реакции мозговых сосудов укорачивался (сравни рис. 2, В и 3, А), однако величина снижения сопротивления мозговых сосудов в этих же условиях значительно уменьшалась. Более того, во многих случаях изменения со стороны мозговых сосудов отсутствовали, а иногда можно было наблюдать даже небольшое повышение сопротивления мозговых сосудов (рис. 3, В).

Результаты этих опытов свидетельствуют о том, что в физиологических условиях деятельности каротидных синусов рефлекторные влияния на мозговые сосуды при раздражении хеморецепторов коронарных сосудов проявляются значительно слабее.

Кратковременное прекращение кровотока в левой коронарной артерии или в ее ветвях вызывает снижение артериального давления, уменьшение силы сердечных сокращений, а также замедление их ритма.

Характер реакции мозговых сосудов при ишемии миокарда оказался различным. В том случае, когда сохранялось постоянство давления в ка-

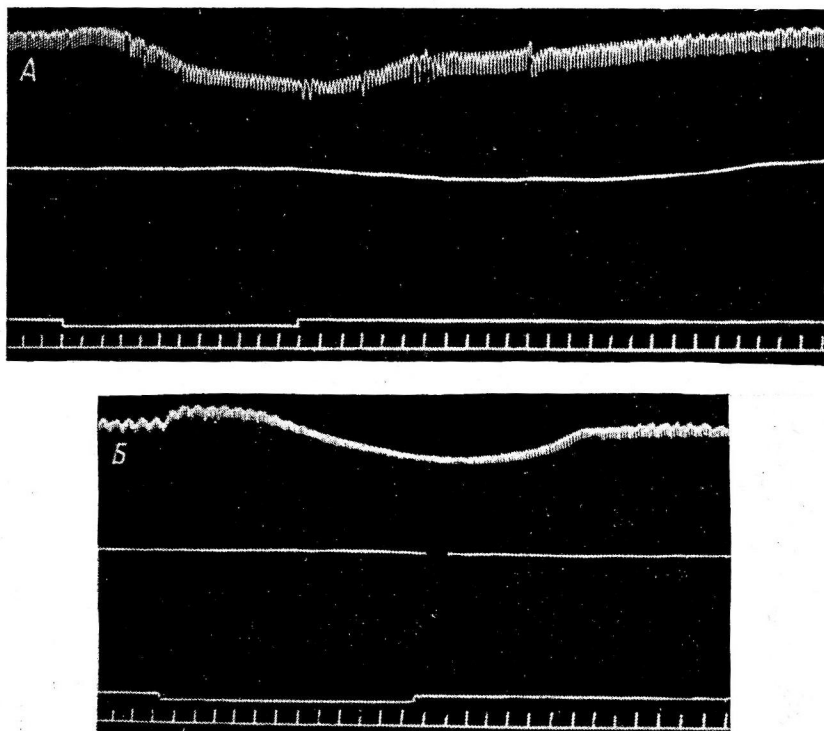


Рис. 5. Изменения сопротивления мозговых сосудов (подача крови через наружные сонные артерии от кошки-донора) при ишемии миокарда до (А) и после (Б) введения атропина в мозговые сосуды.

Обозначения те же, что и на рис. 4.

ротидных синусах, пережатие левой коронарной артерии или ее ветвей чаще всего вело к снижению сопротивления мозговых сосудов (рис. 4, А). В некоторых случаях не наблюдалось изменений со стороны мозговых сосудов или сопротивление их даже несколько возрастало (рис. 4, Б).

Если же пережатие левой коронарной артерии производилось при исключении стабилизации давления в каротидных синусах (т. е. в физиологических условиях их деятельности), то расширение мозговых сосудов было менее выраженным и наступало через более длительный латентный период (рис. 5, А).

С целью выяснения нервных путей, через которые осуществляется расширение мозговых сосудов, были проведены опыты с введением в мозговой кровоток реципиента растворов атропина. При этом в условиях применения описанного выше метода перфузии мозговых сосудов атропин, введенный в мозговой кровоток, поступал вместе с кровью через верхнюю полую вену реципиента к донору, а из брюшной аорты послед-

него вновь возвращался в сосуды виллизиева круга реципиента через наружные сонные артерии. Как показали опыты, после введения в мозговой кровоток реципиента атропина (0.5 мл 0.1%) расширения мозговых сосудов в ответ на ишемию миокарда не наблюдалось, хотя депрессорная реакция общего артериального давления продолжала иметь место (рис. 5, Б). Эти данные свидетельствуют о том, что расширение мозговых сосудов при ишемии миокарда осуществляется через парасимпатическую нервную систему.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования показали, что при раздражении химиорецепторов коронарных сосудов или при кратковременном нарушении коронарного кровотока рефлекторные изменения мозговых сосудов могут быть различными и характеризоваться расширением, сужением или отсутствием реакций.

Изменения мозговых сосудов особенно отчетливо проявлялись в условиях стабилизации давления в каротидных синусах. В этом случае при воздействии на коронарные сосуды происходила преимущественно сосудорасширяющая реакция. Следует отметить, что в условиях стабилизации давления в каротидных синусах могла изменяться не только интенсивность реакции, но и время ее проявления. При этом лишь введение в коронарный кровоток растворов вератрина вызывало снижение сопротивления мозговых сосудов одновременно с изменениями артериального давления. Введение остальных веществ в коронарные сосуды также сопровождалось снижением сопротивления мозговых сосудов, которое, однако, наступало не сразу, а на фоне уже развившейся депрессорной реакции.

Механизм «запаздывания» этой реакции требует отдельного изучения, однако уже сейчас можно дать ему некоторое объяснение. Как свидетельствуют литературные данные, рефлекторные изменения в сердечно-сосудистой системе при введении в коронарные сосуды вератрина осуществляются через блуждающие нервы. Полученные нами данные при введении в коронарные сосуды других веществ позволяют считать, что в этом случае сдвиги артериального давления происходят главным образом за счет симпатической нервной системы. Как показывают исследования В. И. Филистович (1960), эфферентная импульсация в шейном симпатическом нерве при депрессорной реакции резко тормозится лишь в первые секунды, дальнейшее же развитие этой реакции происходит за счет участия парасимпатической нервной системы. Эти данные дают основания полагать, что в наших опытах (при стабилизации давления в каротидных синусах) расширение мозговых сосудов в ответ на раздражение коронарных химиорецепторов различными веществами (кроме вератрина) могло осуществляться симпатической нервной системой лишь в начальный период развития реакции, что и выражалось на кривой в виде весьма незначительного снижения сопротивления мозговых сосудов. И лишь в тот период, когда в эту реакцию включалась парасимпатическая нервная система, расширение мозговых сосудов проявлялось в полной мере. Значение парасимпатической нервной системы для сосудорасширяющей реакции мозговых сосудов находит подтверждение как в литературных данных (Forbes, 1928; Penfield, 1932; Forbes a. o., 1938; Клосовский, 1951, и др.), так и в наших исследованиях с введением атропина в мозговой кровоток.

Если же в каротидных синусах искусственно не поддерживалось постоянство давления, а последнее изменялось в связи с изменениями общего артериального давления, то реакции мозговых сосудов при тех же воздействиях на коронарные сосуды проявлялись одновременно с депрессорной реакцией, но были выражены значительно слабее. Это можно

объяснить противоположностью характера рефлексорных влияний на сосуды мозга с рецепторов коронарных сосудов и каротидных синусов.

При ишемии миокарда, как и при введении вератрина в коронарный кровоток, расширение мозговых сосудов в случае стабилизации давления в каротидных синусах проявлялось одновременно с падением общего артериального давления. Согласно нашим данным, при ишемии миокарда и раздражении рецепторов коронарных сосудов вератрином рефлексорные изменения в сердечно-сосудистой системе осуществляются через парасимпатическую нервную систему. Эти факты говорят о том, что парасимпатическая нервная система в ответ на введение в коронарный кровоток вератрина и на ишемию миокарда осуществляет расширение мозговых сосудов сразу, в отличие от реакций тех же сосудов при действии на химиорецепторы коронарных сосудов других примененных нами веществ, когда парасимпатическая нервная система включается позднее.

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что изменения сопротивления мозговых сосудов происходят под влиянием рефлексов с коронарных сосудов и рефлексов с каротидных синусов. В функциональных взаимоотношениях тех и других влияний на сосуды мозга решающая роль несомненно принадлежит сосудодвигательному центру.

Вопрос о возникновении различных реакций мозговых сосудов в ответ на одно и то же раздражение также заслуживает внимания. Следует отметить, что это различие имело место лишь в разных опытах, в то время как у одного и того же животного реакции мозговых сосудов были однотипны. Указанное разнообразие ответных реакций может быть связано с исходным тонусом мозговых сосудов. Это предположение находит подтверждение в исследованиях А. М. Блиновой и Н. М. Рыжовой (1961), данные которых свидетельствуют о большом значении исходного тонуса мозговых сосудов для характера последующих его изменений.

Все сказанное свидетельствует о тонкой приспособляемости мозговых сосудов к изменяющимся условиям кровообращения. Именно сложная нервная регуляция мозговых сосудов, обеспечивающая постоянство притока крови к головному мозгу и осуществляет указанные рефлексорные изменения мозгового кровообращения при воздействии на коронарные сосуды.

ЛИТЕРАТУРА

- Блинова А. М., Н. М. Рыжова, Бюлл. exper. биол. и мед., 44, 12, 3, 1957; Вестн. АМН СССР, 5, 56, 1961.
 Боголепов Н. К., Клини. мед., 3, 36, 1949.
 Драчева З. Н. В сб.: Патология сердечно-сосудистой системы в клинике и эксперименте, 146. Киев, 1956.
 Жеденов В. Н., Арх. анатом, гистол. и эмбриол., 1, 490, 1937.
 Клоковский Б. Н. Циркуляция крови в мозгу. М., 1951.
 Меликова М. Ю., Клини. мед., 4, 23, 1956.
 Мчедlishvili Г. И., Бюлл. exper. биол. и мед., 49, 5, 10, 1906.
 Рыжова Н. М., Бюлл. exper. биол. и мед., 43, 2, 13, 1957.
 Ткаченко Б. И., Физиол. журн. СССР, 49, № 11, 1360, 1963.
 Ткаченко Б. И., В. М. Гартман, Ежегодн. ИЭМ за 1960 г., 154, Л., 1961.
 Трошин В. Д. В кн.: Грудная жаба и инфаркт миокарда, 106. Горький, 1906.
 Уткин В. В., Воен.-мед. журн., 5, 33, 1956.
 Филистович В. И. В сб.: Вопросы электрофизиологии и энцефалографии, 356. М.—Л., 1960.
 Шлыков А. А. Влияние раздражения шейного симпатического, блуждающего и межкаротидного нервов на просвет сосудов головного мозга и значение этих нервов в регуляции мозгового кровообращения. Дисс. 1936.
 Яковлева Е. С. Развитие внутренней сонной артерии и «чудесной сети» основания черепа некоторых млекопитающих. Дисс. 1947.
 Bouckaert J. J., F. Jourdan, Journ. Physiol., 41, 69, 1949.
 Farinelli A., A. Varboni, Folia cardiolo., 16, 151, 1957.
 Forbes H., Arch. neurol. a. psych., 19, 5, 1928; 30, 957, 1933; 37, 2, 1937.

- Forbes H., S. Cobb, Brain, 62, 221, 1938.
Gollwitzeer-Meier K., P. Eckardt, Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 175, 689, 1934.
Kovach A. G. B., Acta physiol. polon, 6., 241, 1955.
Kramer O., E. H. Wood, G. Montes, Journ. Pharmacol., 79, 215, 1943.
Penfield W., Arch. neurol. a. psych., 27, 30, 1932.
Polonovski M., H. Schmitt, A. Pelou, Journ. Physiol., 46, 499, 1954.

Поступило 9 IV 1962

REFLEX VARIATIONS OF CEREBRAL CIRCULATION FROM EFFECTS ON
CORONARY VESSELS

By *B. I. Tkachenko*

From K. M. Bykov's Department of General Physiology, Institute of Experimental
Medicine, Leningrad

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КИСЛОРОДНОГО ГОЛОДАНИЯ
НА ГЕМОПОЭТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ
БЕЛЫХ КРЫС В РЯДУ ПОКОЛЕНИЙ

В. И. Войткевич

Лаборатория экспериментальной и клинической гематологии Института физиологии
им. И. П. Павлова АН СССР, Ленинград

Во многих работах (Müller, 1912; Gabathuler, 1929; Bonsdorf, Jalavisto, 1948; Reismann, 1950; Jacobsen a. o., 1956; Erslev, 1957; Stohlman, Brecher, 1957; Biber, 1957; Шошиев, 1959; Gordon, 1959; Whitcomb a. o., 1959; Федоров с соавт., 1960; Ярошевский, 1961, 1963; Prentice, Mirand, 1961; Шехтер, 1962; Ярошевский, Клемина, 1963, и др.) было показано, что при гипоксии (гипоксической и гемической) в сыворотке (или плазме) крови животных и человека появляется большое количество гемопоэтинов, т. е. веществ, стимулирующих гемопоэз, что является одной из форм защитных реакций организма при кислородном голодании тканей.

Представлялось важным выяснить, будет ли эта форма защитной реакции организма иметь место у животных в ряду поколений при нахождении их в условиях хронической гипоксии. Этому вопросу и посвящена настоящая работа.

МЕТОДИКА

Белые крысы помещались в газопроточную «гипоксическую» камеру¹ емкостью 10 м³, в которую непрерывно подавались газовая смесь, состоящая из азота (89.5%) и кислорода (10.5%) при нормальном атмосферном давлении. Накапливавшаяся в камере углекислота и влага поглощались натронной известью и силикагелем. «Гипоксический» режим в камере поддерживался в течение 12 часов в сутки, в остальные часы двери камеры были открыты. Такая методика была нами избрана в связи с тем, что многие исследователи (Altland, Highman, 1951; Барбашова, 1952; Крепс с соавт., 1956а; Войткевич, 1960, и др.) показали, что при прерывистом воздействии гипоксических условий приспособительные реакции развиваются в организме в не меньшей степени, чем при постоянном воздействии.

В этой камере крысы жили всю свою жизнь, размножались и служили для изучения акклиматизации в ряду поколений (Крепс с соавт., 1956а, 1956б, 1956в; Войткевич, 1960, 1963а).

Контрольные крысы жили и размножались в условиях нормального атмосферного воздуха.

«Гипоксические» и контрольные крысы были одного и того же происхождения и содержались на одинаковом пищевом режиме.

Исследованию подвергались взрослые особи, самцы и самки в возрасте от 6 до 15 месяцев. Опыты были поставлены на «гипоксических» крысах 1-го, 2-го и 13-го поколений и на соответствующих им контрольных крысах. Кроме того, были исследованы «гипоксические» крысы 1-го поколения через месяц после прекращения действия гипоксического фактора (также с соответствующими этой группе контрольными крысами). Распределение животных по группам см. в таблице.

У данных крыс исследовалось количество гемопоэтического фактора в сыворотке крови, количество гемоглобина и количество эритроцитов в периферической крови.

Кровь для всех исследований бралась шприцем из левого желудочка сердца крысы.

¹ Подробное описание газовой камеры дано в работе Е. М. Крепса с соавт. (1956а).

Среднее количество гемопоэтического фактора в сыворотке крови и средние количества гемоглобина и эритроцитов в периферической крови разных групп «гипоксических» и контрольных белых крыс

Группы крыс	Количество опытов n	Количество гемопоэтического фактора в сыворотке крови (в условных единицах) $M \pm m$	Количество гемоглобина в крови (в условных единицах) $M \pm m$	Количество эритроцитов (в тыс.) в 1 мм ³ крови $M \pm m$
Крысы, прожившие $2\frac{1}{2}$ месяца в гипоксических условиях	13	210 $\pm$ 21	16.1 $\pm$ 0.5	6300 $\pm$ 290
Контрольные крысы	13	41 $\pm$ 7	12.7 $\pm$ 0.6	5420 $\pm$ 150
2-е поколение «гипоксических» крыс, родившееся и выросшее в гипоксических условиях	23	187 $\pm$ 15	16.3 $\pm$ 0.4	6470 $\pm$ 150
Контрольные крысы	21	37 $\pm$ 5	12.8 $\pm$ 0.2	5510 $\pm$ 110
13-е поколение «гипоксических» крыс, родившееся и выросшее в гипоксических условиях (как и все 12 поколений их предков)	12 *	235 $\pm$ 15	15.9 $\pm$ 0.7	6400 $\pm$ 300
Контрольные крысы	9 *	42 $\pm$ 13	12.5 $\pm$ 0.3	5370 $\pm$ 270
Крысы, прожившие $2\frac{1}{2}$ месяца в гипоксических условиях и высаженные на 1 месяц в обычные атмосферные условия	17	40 $\pm$ 6	12.5 $\pm$ 0.3	4670 $\pm$ 100
Контрольные крысы	17	37 $\pm$ 5	12.7 $\pm$ 0.5	5470 $\pm$ 150

Гемопоэтический фактор сыворотки крови определялся при помощи метода культуры лейкоцитарной пленки (Кахетелидзе, 1952, 1953; Федоров с соавт., 1960). Этот метод основан на способности гемопоэтически активных веществ стимулировать миграцию клеток в культурах лейкоцитарной пленки. Чем больше гемопоэтинов в исследуемой жидкости, тем больше должна быть зона миграции клеток вокруг кусочка тканевой культуры. Кусочки лейкоцитарной пленки с питательной средой (смесь плазм крови человека и кролика в отношении 1 : 1) и исследуемой сывороткой (или раствором Рингера в качестве контроля на влияние питательной среды) помещались в стеклянные камеры по методу «висящей капли» и ставились в термостат при температуре 38° на 6 часов и затем фотографировались.¹

Показатель миграции вычислялся по формуле

$$\Pi = \frac{O_2 - O_1}{O_1},$$

где Π — показатель миграции, O_1 — площадь кусочка лейкоцитарной пленки, O_2 — сумма площадей кусочка той же пленки и зоны миграции клеток. Затем подсчитывались средние показатели миграции клеток контрольных (из 8) и подопытных (из 6) культур. Средний показатель миграции клеток контрольных культур принимался за 100%. Отношение средней величины (показателя) миграции клеток исследуемой культуры к средней величине (показателю) миграции клеток контрольной (в %) условно служит цифровым выражением гемопоэтической активности исследуемой сыворотки, т. е. условным выражением количества гемопоэтического фактора. Если зона миграции клеток в исследуемых культурах меньше, чем в контрольных, то цифровой показатель получает отрицательный знак. Это означает, что гемопоэтический фактор отсутствует. Вероятная ошибка метода не превышает $\pm 5.3\%$.

* Количество гемоглобина и эритроцитов в крови у этой группы крыс определялось только у 5 особей.

¹ Использование микрофотографирования тканевой культуры являлось объективной документацией и способствовало более глубокому анализу и более точной обработке полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количество гемопоэтинов в сыворотке крови всех 13 исследованных «гипоксических» крыс 1-го поколения (т. е. крыс проживших $2\frac{1}{2}$ месяца в гипоксической камере) было значительно увеличенным по сравнению с количеством гемопоэтинов в сыворотках контрольных к ним крыс.¹

В среднем оно равнялось у контрольных крыс 41 ± 7 (в условных единицах), а у «гипоксических» 210 ± 21 , т. е. на 412% больше.

Наряду с увеличением количества гемопоэтинов в сыворотках крови «гипоксических» крыс 1-го поколения были увеличенными количества гемоглобина и эритроцитов в периферической крови. Средние количества гемоглобина и эритроцитов из 13 контрольных крыс соответственно равнялись 12.7 ± 0.6 г% и 5420 ± 150 тыс./мм³, а из 13 «гипоксических» крыс 1-го поколения соответственно 16.1 ± 0.5 г% и 6300 ± 290 тыс./мм³, т. е. количество гемоглобина было увеличенным на 27%, а количество эритроцитов — на 16% (см. таблицу, рисунок).

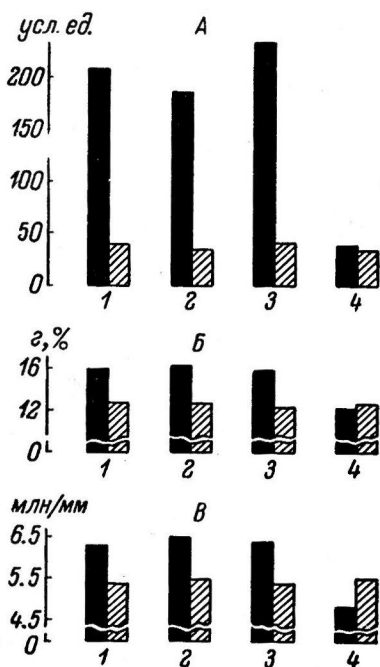
Сыворотка крови 23 «гипоксических» крыс 2-го поколения, т. е. крыс, родившихся от «гипоксических» родителей и живших всю свою жизнь в гипоксических условиях, также содержала большее количество гемопоэтических веществ; у контрольных крыс оно составляло 37 ± 5 , а у «гипоксических» 187 ± 15 , т. е. на 405% больше, чем у контрольных.

Количества гемоглобина и эритроцитов у «гипоксических» крыс 2-го поколения тоже были увеличенными. Они равнялись 16.3 ± 0.4 г% и 6470 ± 150 тыс./мм³, т. е. соответственно были больше на 27 и 17%, чем у контрольных крыс (12.8 ± 0.2 г% и 5510 ± 110 тыс./мм³).

У 12 «гипоксических» крыс 13-го поколения, т. е. крыс, родившихся и живших всю свою жизнь в условиях хронической гипоксии, как и все 12 поколений их предков, гемопоэтическая активность

сыворотки крови была тоже значительно больше, чем у контрольных. Она была равна в среднем 235 ± 15 , т. е. на 459% больше, чем в сыворотке контрольных крыс (42 ± 13).

В периферической крови этих крыс имелись также увеличенные количества гемоглобина и эритроцитов в среднем они равнялись $15.9 \pm$



Средние количества гемопоэтического фактора (А), гемоглобина (Б) и эритроцитов (Б) в крови «гипоксических» и контрольных к ним крыс.

Черные столбики — «гипоксические» крысы; заштрихованные столбики — контрольные крысы. 1 — 1-е поколение «гипоксических» крыс, прожившее 2½ месяца в гипоксических условиях; 2 — 2-е поколение «гипоксических» крыс, родившееся и выросшее в гипоксических условиях; 3 — 13-е поколение «гипоксических» крыс, родившееся и выросшее в гипоксических условиях (как и все 12 поколений их предков); 4 — крысы, прожившие 2½ месяца в гипоксических условиях и высаженные на 1 месяц в обычные атмосферные условия.

¹ Гемопоэтический фактор в сыворотке (или в плазме) крови здоровых людей и животных, обнаруженный одними авторами (Lefkowitz, M., A. Lefkowitz, 1926; Ужанский, 1935; Stohman, Brecher, 1956; Кахетелидзе, Погачева, 1959; Reichlin, Harrington, 1960; Schlueter a. o., 1960; Войткевич, 1963б, и др.), отрицается другими (Bonsdorf, Jalavisto, 1948; Erslev, 1953; Borsook a. o., 1954; Marione a. o., 1956, и др.). Не вдаваясь подробно в суть дела, укажем лишь, что все исследователи, пользовавшиеся методом культуры лейкоцитарной пленки, устанавливали наличие гемопоэтического фактора.

± 0.7 г% и 6400 ± 300 тыс./мм³, т. е. соответственно больше на 27 и 19%, чем у контрольных крыс — 12.5 ± 0.3 г% и 5370 ± 270 тыс./мм³.

Таким образом, у «гипоксических» крыс как более ранних поколений (1-го и 2-го), так и более позднего поколения (13-го) имелось значительное увеличение количества гомопоэтического фактора сыворотки и увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов в периферической крови по сравнению с крысами, жившими в нормальных атмосферных условиях. Все эти увеличения статистически достоверны.

Следовательно, увеличенное количество гомопоэтинов имеет место не только при остром кислородном голодании организма, но и при хронической гипоксии. Оно также сохраняется (в той же степени) у «гипоксических» крыс и в ряду поколений.

С целью выяснения длительности сохранения защитных реакций системы крови в форме увеличения количеств гомопоэтинов, гемоглобина, эритроцитов, выработанных при воздействии хронической гипоксии, нами было исследовано 17 крыс, которые сначала жили 2¹/₂ месяца в «гипоксических» условиях, а затем один месяц в условиях нормальной атмосферы.

Результаты исследований показали, что количество гомопоэтического фактора в сыворотке крови этих крыс почти не отличалось от количества гомопоэтического фактора крови контрольных к ним крыс. В среднем оно равнялось 40 ± 6 , а у контрольных — 37 ± 5 (т. е. это увеличение было статистически недостоверным). Что касается количеств гемоглобина и эритроцитов в периферической крови, то они тоже приблизились к величинам, характерным для контрольных крыс (даже стали несколько меньшими); в среднем они были равными — 12.5 ± 0.3 г% и 4670 ± 100 тыс./мм³, а у контрольных крыс 12.7 ± 0.5 г% и 5470 ± 150 тыс./мм³ (уменьшение статистически недостоверно).

Данные об отсутствии этих защитных реакций системы крови через месяц после прекращения действия гипоксического фактора подтверждены также и предыдущими нашими исследованиями, проведенными на альпинистах (Войткевич, 1963б).

Анализ данных экспериментального исследования позволил установить, что у крыс, находившихся в условиях хронического кислородного голодания, в ряду поколений, одновременно с резким увеличением гомопоэтического фактора сыворотки крови увеличено количество гемоглобина и эритроцитов в периферической крови.

Коэффициенты корреляции¹ между количеством гомопоэтического фактора и количеством гемоглобина в периферической крови у «гипоксических» крыс 1-го, 2-го и 13-го поколений были соответственно равны 0.37, 0.21 и 0.27.

Коэффициенты корреляции между количеством гомопоэтического фактора и количеством эритроцитов в периферической крови у «гипоксических» крыс 1-го, 2-го и 13-го поколений равнялись соответственно 0.25, 0.23 и 0.34.

Эти коэффициенты корреляции показывают, что у «гипоксических» крыс всех поколений (1-го, 2-го, 13-го) имелаась прямая зависимость

¹ Коэффициент корреляции (r) определялся по следующей формуле (Эгермайер с соавт., 1961):

$$r = \frac{\sum_i x_i y_i - n \bar{x} \bar{y}}{\sqrt{(\sum_i x_i^2 - n \bar{x}^2)(\sum_i y_i^2 - n \bar{y}^2)}}$$

где n — число крыс, x_i — количество гомопоэтического фактора каждой крысы, y_i — количество гемоглобина (эритроцитов) каждой крысы, $\bar{x}$ — среднее количество гомопоэтического фактора у крыс, $\bar{y}$ — среднее количество гемоглобина (эритроцитов) у крыс.

между количеством гемопоэтического фактора и содержанием гемоглобина и эритроцитов в периферической крови.

Таким образом, в результате созданных нами экспериментально неблагоприятных условий существования в системе крови подопытных животных появился ряд приспособительных сдвигов, т. е. защитных реакций.

В этих неблагоприятных (гипоксических) условиях увеличенные количества гемоглобина и эритроцитов непосредственно способствуют большей доставке кислорода тканям и тем самым улучшаются окислительные процессы в них. Увеличенное же количество гемопоэтинов в сыворотке крови, по-видимому, в большей степени стимулирует гемопоэз, что косвенно также обуславливает улучшенное протекание окислительных процессов.

Нормализация содержания гемопоэтинов в сыворотке крови и количества гемоглобина и эритроцитов в периферической крови у «гипоксических» крыс 1-го поколения после пребывания их в течение одного месяца в условиях нормальной атмосферы подтверждает то, что увеличение количеств гемопоэтинов, гемоглобина и эритроцитов в крови есть форма защитных реакций системы крови, возникающих в условиях хронического кислородного голодания и исчезающих через месяц после ликвидации этих неблагоприятных условий.

Надо отметить, что количественные выражения вышеуказанных защитных реакций системы крови почти одинаковы как у «гипоксических» животных ранних поколений (1-го и 2-го),¹ так и у «гипоксических» животных более позднего поколения (13-го), что подтверждается также нашими прежними работами о других защитных реакциях системы крови (Войткевич, 1960, 1963а).

Едва ли будет ошибочным предположить, что одинаковая степень этих защитных реакций «гипоксических» животных (независимо от принадлежности их к тому или иному поколению) является, по-видимому, следствием экстремального состояния их в данных гипоксических условиях. Вот почему характер защитных реакций выражается почти во всех случаях максимальной величиной, хотя имеются отдельные индивидуальные отклонения.

ВЫВОДЫ

1. Сыворотка крови здоровых крыс, живущих в условиях нормальной атмосферы, обладает гемопоэтической активностью при исследовании ее методом культуры лейкоцитарной пленки.

2. При длительном пребывании белых крыс в условиях хронического кислородного голодания гемопоэтическая активность сыворотки крови значительно повышается. Повышенная гемопоэтическая активность сыворотки крови сохраняется у «гипоксических» крыс и в ряду поколений (от 1-го до 13-го).

3. Через месяц после прекращения действия хронического гипоксического фактора увеличение гемопоэтической активности сыворотки крови у всех крыс исчезает.

ЛИТЕРАТУРА

- Барбашова З. И. В сб.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность, 85. Киев, 1952.
Войткевич В. И., Физиол. журн. СССР, 46, № 1, 78, 1960; 49, № 5, 615, 1963а; ДАН СССР, 148, № 5, 1221, 1963б.

¹ Средняя величина гемопоэтического фактора сыворотки крови у «гипоксических» крыс 2-го поколения несколько меньше средних величин гемопоэтического фактора у «гипоксических» крыс 1-го и 13-го поколений, но это уменьшение статистически недостоверно.

- Кахетелидзе М. Г., *Соврем. пробл. гематолог. и перелив. крови*, № 26, 18, 1952; Экспериментально-патологические исследования гомопоэтического фактора желудка с помощью нового метода. Авторефер. дисс. М., 1953.
- Кахетелидзе М. Г., Л. С. Рогачева, *Пробл. гематолог. и перелив. крови*, 4, № 10, 14, 1959.
- Крепс Е. М., Н. А. Вержбинская, Е. Ю. Ченыхаева, Е. В. Чирковская, Ц. К. Гавурина, *Физиолог. журн. СССР*, 42, № 1, 69, 1956а; № 2, 149, 1956б; № 6, 456, 1956в.
- Ужанский Я. Г., *Медичн. журн.*, 3, 567, 1935.
- Федоров Н. А., М. Г. Кахетелидзе, И. К. Корякина, *Пробл. гематолог. и перелив. крови*, 5, № 11, 17, 1960.
- Шехтер С. Ю. Эритропоэтины сывороток у больных анемиями. Автореф. дисс. Л., 1962.
- Шошиев Л. Н. К механизму синтеза гемоглобина при кислородном голодании. Автореф. дисс. Л., 1959.
- Эгермайер Ф., В. Грузин, В. Влах. *Основы статистики*. М., 1961.
- Ярошевский А. Я., *Терапевт. арх.*, 33, № 12, 3, 1961; Эндогенные стимуляторы кроветворения (эритропоэтины). Изд. АН СССР, М.—Л., 1963.
- Ярошевский А. Я., И. К. Клемина, *Терапевт. арх.*, 35, № 3, 70, 1963.
- Altland P. D., B. Highman, *Am. Journ. Physiol.*, 167, № 1, 261, 1951.
- Biber T., *Helvet. physiol., Acta*, 15, № 4, 408, 1957.
- Bonsdorf E., E. Jalavisto, *Acta physiol. scand.*, 16, № 2-3, 150, 1948.
- Borsook H., A. Graybiel, G. Keighley, E. Windsor, *Blood*, 9, № 7, 734, 1954.
- Erslev A. J., *Blood*, 8, № 4, 349, 1953; *Journ. lab. a. clin. Med.*, 50, № 4, 543, 1957.
- Gabathuler A., *Zs. ges. exp. Med.*, 65, 498, 1929.
- Gordon A. S., *Physiol. Rev.*, 39, № 1, 1, 1959.
- Jacobsen E. M., A. K. Davis, E. L. Alpen, *Blood*, 11, № 10, 937, 1956.
- Leffkowitz M., A. Leffkowitz, *Zs. ges. exp. Med.*, 48, 276, 1926.
- Marinone G., D. Meduri, *Haematologica*, 41, 941, 1956.
- Müller P., *Arch. Hygiene*, 75, 290, 1912.
- Prentice T. C., E. A. Mirand, *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 106, № 3, 501, 1961.
- Reichlin M., W. J. Harrington, *Blood*, 16, № 3, 1928, 1960.
- Reismann K. R., *Blood*, 5, № 4, 372, 1950.
- Schlueter R. J., H. Norgello, W. F. White, *Proc. soc. exp. Biol. a. Med.*, 103, № 1, 43, 1960.
- Stohlman F., G. Brecher, *Proc. soc. exp. Biol. a. Med.*, 91, № 1, 1, 1956; *Journ. lab. a. clin. Med.*, 49, № 6, 890, 1957.
- Whitcomb W. H., R. M. Bird, P. C. Johnson, J. F. Hammarsten, M. Moore, *Arch. Intern. Med.*, 103, № 6, 871, 1959.

Поступило 7 V 1963

INFLUENCE OF CHRONIC OXYGEN WANT ON HAEMOPOIETIC ACTIVITY OF BLOOD SERUM THROUGH GENERATIONS OF ALBINO RATS

By V. I. Voitkevich

From the Laboratory for Experimental and Clinical Haematology, I. P. Pavlov Institute of Physiology, Leningrad

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ С ХОЛИНОРЕЦЕПТИВНОЙ СУБСТАНЦИЕЙ ИЗ РАЗНЫХ ОРГАНОВ ТЕПЛОКРОВНОГО ЖИВОТНОГО

*Т. М. Турпаев, С. Н. Нистратова, Р. Л. Митрополитанская,
Т. Г. Путинцева и Е. М. Ройтбург*

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

В цепи биохимических и биофизических процессов, принимающих участие в холинергической передаче нервных импульсов, центральное место занимает реакция между передатчиком нервных импульсов, ацетилхолином и специфической холинорецептивной субстанцией эффекторной клетки. В этой проблеме наиболее актуальными для биохимических исследований являются вопросы о природе холинорецепторов, о структуре активного центра этой субстанции и о роли рецепторов в осуществлении нервных и фармакологических воздействий.

Ранее в опытах на изолированном желудочке сердца лягушки было показано, что холинорецептивная субстанция миокарда является белком, содержащим свободные сульфгидрильные группы. При действии тиолового яда HgCl_2 имеет место инактивация холинорецепторного белка и соответственно потеря чувствительности сердечной мышцы к ацетилхолину. В присутствии ацетилхолина способность SH-групп рецепторного белка вступать в реакцию с Hg-ионами снижается. Это свойство рецепторного белка было обнаружено как в опытах с целой сердечной мышцей (Турпаев, 1955), так и с гомогенатом из желудочка сердца лягушки (Нистратова Турпаев, 1959). В результате этих исследований был предложен биохимический тест на холинорецепторный белок, основанный на изменении кривой меркуриметрического титрования SH-групп гомогената под влиянием ацетилхолина. В кривой титрования появляется «ацетилхолиновая волна» вследствие снижения в присутствии ацетилхолина реакционной способности SH-групп рецепторного белка. С помощью этого теста холинорецепторный белок был обнаружен в гомогенате и во фракции водорастворимых белков сердечной мышцы лягушки (Нистратова, Турпаев, 1959, 1961).

В предыдущей работе нами была сделана попытка обнаружить биохимическим методом холинорецепторный белок в тканевых экстрактах из органов, обладающих рецепторами разного типа. Было показано наличие холинорецепторной субстанции в сердечной и скелетной мышцах лягушки и кролика. Исходя из этих данных, значительный интерес представляет дальнейшее изучение возможности обнаружения биохимическим методом М- и Н-холинорецепторов в разных органах и тканях теплокровного животного и исследование их взаимодействия с различными холинергическими фармакологическими веществами. Очевидно, что изучение биохимическим методом взаимодействия веществ с холинорецепторами значительно приблизит нас к пониманию механизма нервных влияний на эффекторную клетку и способов действия большого класса холинергических веществ на животный организм.

МЕТОДИКА

Опыты по обнаружению биохимическим методом холинорецепторного белка в разных органах кролика были проведены следующим образом. После декапитации животного исследуемые органы изолировали, промывали 0.9%-м раствором NaCl, измельчали ножницами, растирали в гомогенизаторе с тефлоновым пестиком при 1000—1200 оборотах в 1 мин. в течение 5 мин., разбавляя дистиллированной водой или 0.9%-м раствором NaCl в отношении 1 : 10. В опытах со скелетной мышцей для титрования SH-групп брали 0.1 мл разведенного в 10 раз гомогената. В опытах с другими органами разведенный в 10 раз гомогенат оставляли для экстрагирования белков при 1—4° на 1.5—2.0 часа и затем центрифугировали при 9000 оборотах в 1 мин. (8000 g). Для титрования брали от 0.3 до 0.7 мл надосадочной жидкости (табл. 1). Для обнару-

Таблица 1

Обнаружение биохимическим методом холинорецепторного белка в чувствительных и нечувствительных к ацетилхолину органах кролика

Наименование органа	Количество экстракта, взятого для определения холинорецепторной активности (в мл)	Биохимический тест на холинорецепторный белок	Чувствительность к ацетилхолину целого органа
Предсердия	0.7	+	+
Кишка	0.7	+	+
Рог матки	0.5	+	+
Головной мозг	0.3	+	+
Скелетная мышца	0.1 мл целого гомогената 1 : 10	+	+
Желудочек сердца	0.5	—	—
Сыворотка	0.1 мл неразведенной сыворотки	—	—

жения холинорецепторного белка пробы титровали в присутствии нейтрализованного ацетилхолинхлорида в конечной концентрации 10^{-4} г/мл (методику см.: Нистратова, Турпаев, 1959).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На рис. 1 приведены кривые меркуриметрического титрования экстракта из рога матки кролика в норме и в присутствии ацетилхолина. В присутствии ацетилхолина изменяется ход кривой титрования, в результате чего появляется «ацетилхолиновая волна» (заштрихованная часть кривой).

Аналогичные данные были получены на предсердиях, скелетной мышце и головном мозге кролика (табл. 1). Следует отметить, что в экстрактах из головного мозга «ацетилхолиновая волна» всегда четко выражена и превосходит по своей протяженности «ацетилхолиновую волну» в экстрактах из других органов.

В опытах с нечувствительными к ацетилхолину органами и тканями (желудочек сердца, сыворотка крови кролика) изменений в кривой титрования SH-групп под влиянием ацетилхолина не было обнаружено (табл. 1).

В опытах с водными экстрактами из предсердий, матки и кишки кролика было испытано действие карбохолина, ацетил- β -метилхолина, пилокарпина, атропина и *d*-тубокурарина. Показано, что все эти холинергические вещества оказывают такое же влияние на ход кривой меркуриметрического титрования, как и ацетилхолин. При действии этих веществ

Таблица 2

Влияние различных фармакологических веществ на холинорецепторный белок разных органов кролика

Наименование вещества	Концентрация (в г/мл)	Предсердия	Рог матки	Кишка	Желудочек сердца
Ацетилхолин	10^{-4}	+	+	+	—
Карбохолин	10^{-5}	+	+	+	—
Ацетил- β -метилхолин	10^{-5}	+	+	+	—
Пилокарпин	$6.7 \cdot 10^{-5}$	+	+	+	—
Атропин	10^{-5} — $6.7 \cdot 10^{-5}$	+	+	+	—
<i>d</i> -Тубокурарин	10^{-4}	+	+	+	—

появляется волна, аналогичная «ацетилхолиновой» (табл. 2). На рис. 2 приведены данные по влиянию различных фармакологических веществ на экстракт из кишки кролика. При действии же фармакологических веществ на экстракт из нечувствительного к ацетилхолину желудочка сердца кролика изменений в кривой титрования не обнаружено (табл. 2).

Таблица 3

Влияние различных фармакологических веществ на холинорецепторный белок рога матки и кишки кролика в норме и после тепловой инактивации

Наименование вещества	Рог матки		Кишка	
	норма	после инак- тивации	норма	после инак- тивации
Ацетилхолин	+	—	+	—
Карбохолин	+	—	+	—
Ацетил- β -метилхолин	+	—	+	—
Пилокарпин	+	—	+	—
Атропин	+	—	+	—

Предварительное нагревание экстрактов из органов до 100° (в течение 3 мин.) снимает действие холинергических веществ (рис. 1). В табл. 3 приведены данные по тепловой инактивации холинорецепторов при нагревании экстрактов из матки и кишки.

Таким образом, в экстрактах из органов, обладающих холинорецепторами мускаринового типа, можно обнаружить взаимодействие рецептивной субстанции с холиномиметиками и холинолитиками мускаринового ряда. Что касается *d*-тубокурарина, то действие этого вещества на М-холинорецепторы, по-видимому, можно

объяснить тем, что в высоких концентрациях *d*-тубокурарин оказывает литический эффект не только на М-холинорецепторы, но и на Н-холинорецепторы (Барлоу, 1959).

В опытах со скелетной мышцей, холинорецепторы которой являются рецепторами никотинового типа, показано, что *d*-тубокурарин и никотин при действии на гомогенат вызывают эффект, аналогичный эффекту от ацетилхолина. Под влиянием этих веществ в кривой меркуриметрического титрования SH-группы гомогената скелетной мышцы кролика появляется волна, подобная «ацетилхолиновой» (табл. 4).

Интересные результаты были получены в опытах с головным мозгом. Под влиянием М-холиномиметика ацетил- β -метилхолина в кривой тит-

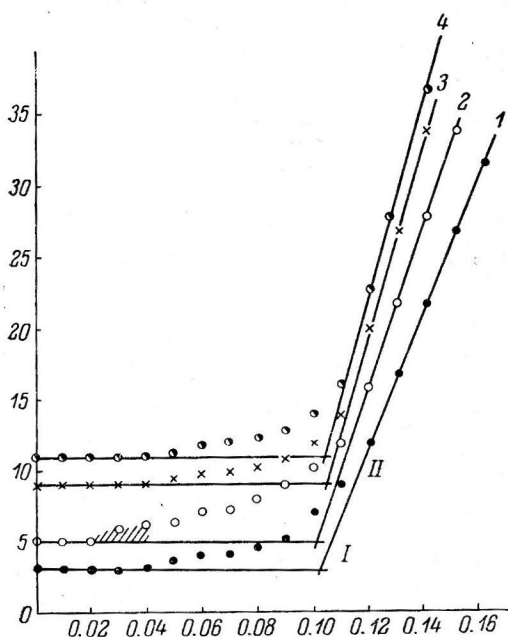


Рис. 1. Влияние ацетилхолина на реакционную способность SH-групп экстракта из рога матки кролика в норме (I) и после нагревания до 100° (II).

1 — нормальная кривая титрования SH-групп; 2 — то же в присутствии ацетилхолина в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл; 3 — кривая титрования экстракта после денатурации; 4 — то же в присутствии ацетилхолина в концентрации 1×10^{-4} г/мл. По оси абсцисс — количество $5 \cdot 10^{-4}$ М раствора HgCl_2 (в мл); по оси ординат — сила тока (в условных единицах).

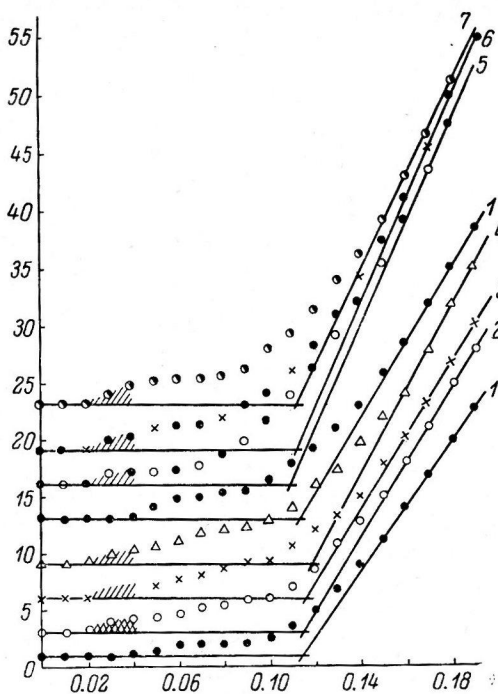


Рис. 2. Кривые меркуриметрического титрования SH-групп экстракта из кишки кролика при действии различных фармакологических веществ.

1 — норма; 2 — ацетилхолин; 3 — атропин; 4 — ацетил-β-метилхолин; 5 — карбохолин; 6 — пилокарпин; 7 — d-тубокурарин. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

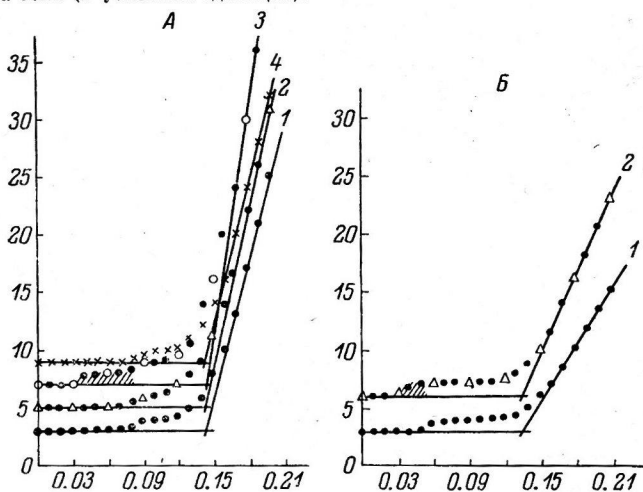


Рис. 3. Влияние различных концентраций никотина на реакционную способность SH-групп экстракта из головного мозга крысы.

А — действие никотина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл, Б — в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл. 1 — норма; 2 — ацетилхолин (10^{-4} г/мл); 3 — никотин (10^{-4} г/мл); 4 — никотин (10^{-4} г/мл) + ацетилхолин (10^{-4} г/мл).

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

рования экстракта из мозга появляется волна, аналогичная «ацетилхолиновой». Никотин в небольших концентрациях ($1 \cdot 10^{-6}$ г/мл) вызывает волну в кривой титрования. Бóльшая концентрация никотина ($1 \cdot 10^{-4}$ г/мл) сама по себе не оказывает эффекта, но снимает «ацетилхолиновую волну» (рис. 3); *d*-тубокурарин также не оказывает влияния на титрование SH-групп экстракта из мозга, но снимает «ацетилхолиновую волну». Атропин не обладает никакой холинорецепторной активностью в гомогенате (табл. 4).

Таблица 4

Действие различных фармакологических веществ на холинорецепторный белок из скелетной мышцы и мозга кролика

Наименование вещества	Концентрация (в г/мл)	Скелетная мышца	Головной мозг	Примечания
Ацетилхолин	10^{-4}	+	+	Снимает «ацетилхолиновую волну».
Никотин	10^{-6}	+	+	
	10^{-4}	—	—	
Атропин	$6.7 \cdot 10^{-5}$	—	—	На мозге снимает «ацетилхолиновую волну».
<i>d</i> -Тубокурарин	10^{-4} — 10^{-5}	+	—	
Ацетил- β -метилхолин	10^{-5}		+	

Опыты с KCl показали, что это вещество, вызывающее при действии на многие органы эффекты, внешне сходные с холинергическими, но которые реализуются не через холинорецепторы, не оказывает никакого влияния на кривую меркуриметрического титрования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о возможности обнаружения холинорецептивной субстанции в гомогенатах и экстрактах из различных органов и тканей кролика. Титрование экстрактов из предсердий, тонкой кишки и матки кролика (M-холинорецепторы), гомогената скелетных мышц (H-холинорецепторы) и экстракта из головного мозга кролика (M- и H-холинорецепторы) показало, что во всех случаях в присутствии ацетилхолина появляется характерная «ацетилхолиновая волна». «Ацетилхолиновая волна» является результатом взаимодействия ацетилхолина именно с холинорецепторами, так как при действии на экстракты из нечувствительных к ацетилхолину органов (желудочек сердца, сыворотка крови) не наблюдается изменений в ходе кривой титрования. Нагревание экстрактов из чувствительных к ацетилхолину органов приводит к исчезновению ацетилхолинового эффекта. По данным предыдущих исследований (Турпаев, 1955; Нистратова, Турпаев, 1959), избирательная тепловая денатурация холинорецепторного белка желудочка сердца лягушки вызывает исчезновение чувствительности к ацетилхолину интактной мышцы и к снятию «ацетилхолиновой волны» при титровании SH-групп гомогената. Далее показано, что KCl, оказывающий на многие органы эффект, внешне напоминающий холинергический, не изменяет реакционной способности SH-групп.

Все эти данные находятся в соответствии с ранее высказанным предположением о важной роли SH-групп активного центра холинорецепторного белка во взаимодействии с ацетилхолином (Турпаев, 1955, 1962) и свидетельствуют о том, что действие ацетилхолина на М- и на Н-холинорецепторные белки сопровождается сходным изменением структуры анионного пункта активного центра рецептора, выражающемся в снижении реакционной способности сульфгидрильных групп.

В работе показана также возможность обнаружения реакции различных холиномиметиков и холинолитиков с М- и Н-холинорецепторами из разных органов кролика. Эти данные показывают, что при действии миметиков и литиков с помощью описанного выше биохимического теста обнаруживается общее для всех этих холинергических веществ свойство — снижать реакционную способность сульфгидрильных групп холинорецепторного белка.

Вместе с тем эти данные свидетельствуют также и о недостаточной специфичности применяемой методики для изучения фармакологических реакций: литики и миметики, оказывающие антагонистическое действие на целые органы, вызывают в биохимических экспериментах сходные изменения реакционной способности SH-групп.

Несколько иные результаты были получены в опытах с головным мозгом. Ацетилхолин, ацетил- β -метилхолин и малые дозы никотина, которые в нормальных физиологических условиях оказывают стимулирующее действие, при титровании водорастворимой фракции гомогената из головного мозга также приводят к появлению «ацетилхолиновой волны». С другой стороны, *d*-тубокурарин и никотин в высоких концентрациях не только сами не дают снижения реактивности SH-групп, но даже устраняют действие ацетилхолина, что вполне соответствует их физиологическому действию.

Таким образом, на холинорецепторах ц. н. с. удалось в биохимическом эксперименте воспроизвести антагонизм фармакологических веществ: под влиянием ацетилхолина появляется «ацетилхолиновая волна», а антагонисты ацетилхолина — большие дозы никотина и *d*-тубокурарин — снимают ацетилхолиновый эффект.

Очевидно, что приведенных в работе данных недостаточно для понимания особенностей действия ацетилхолина и различных фармакологических веществ на М- и Н-холинорецепторные белки. Дальнейшая работа с привлечением более широкого набора веществ позволит ближе подойти к расшифровке механизма взаимодействия веществ со специфическими рецепторными белками. Однако наибольшего успеха в этом направлении следует ожидать лишь после того, как удастся выделить холинорецепторные белки из тканевых экстрактов и очистить их от примесей. Приведенные в настоящей работе данные по обнаружению холинорецепторного белка в экстрактах из разных органов, и особенно из нервной ткани с ее многочисленными синапсами, делают вполне реальной задачу выделения специфических рецепторных белков, являющихся субстратом действия нервных импульсов и фармакологических веществ.

ВЫВОДЫ

1. В экстрактах всех чувствительных к ацетилхолину органов кролика (предсердия, кишка, рог матки, скелетная мышца, головной мозг), обладающих рецепторами мускаринового и никотинового типов, можно обнаружить холинорецепторный белок. В нечувствительных к ацетилхолину органах и тканях (сыворотка крови, желудочек сердца) холинорецепторный белок не обнаруживается.

2. В опытах с экстрактом из головного мозга кролика показано, что большие концентрации никотина (10^{-4} г/мл) и *d*-тубокурарин снижают ацетилхолиновый эффект.

ЛИТЕРАТУРА

- Аничков С. В. В кн.: Руководство по фармакологии, 1, 121. Медгиз, Л., 1961.
Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию. Изд. ИЛ, М., 1959.
Нистратова С. Н., Т. М. Турпаев, Биохимия, 24, 171, 1959; 26, 5, 1961.
Турпаев Т. М., Биохимия, 20, 456, 1955.

Поступило 3 V 1963

INTERACTION BETWEEN PHARMACOLOGIC AGENTS AND
CHOLINE-RECEPTIVE SUBSTANCE FROM DIFFERENT ORGANS
OF HOMEOTHERMS

By *T. M. Turpaev, S. N. Nistratova, R. L. Mitropolitanskaia, T. G. Putintseva and
E. M. Roitburg*

From the Kh. S. Koshtoyantz Laboratory for General and Comparative Physiology,
A. N. Severtzev Institute of Animal Morphology, USSR Acad. Sci., Moscow

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ТОРМОЗНОГО ДЕЙСТВИЯ БРОМА

Е. А. Либерман и Л. М. Цофина

Институт биофизики АН СССР, Москва

Соли брома уже давно с успехом используются в клинике в качестве успокаивающего препарата. Многочисленными работами И. П. Павлова (1949) и его сотрудников было показано, что введение животным солей брома улучшает их условнорефлекторную деятельность, причем особенно ускоряется выработка дифференцировок, требующая активного торможения. Большинство авторов считает, что бром действует непосредственно на клетки ц. н. с. [см. обзор О. А. Крылова (1960)].

Для изучения механизма прямого действия брома мы проделали ряд экспериментов, в которых исследовалось влияние замены в межклеточной жидкости хлора бромом на работу отдельных элементов возбудимых тканей — мышцы и нервные клетки (Цофина, 1962; Цофина, Либерман, 1962). Замена хлора на бром приводит к снижению порога раздражения, к усилению механического ответа и к изменению (см. таблицу) длительности потенциалов действия (ПД).

Влияние замены Cl^- на Br^- на работу возбудимых тканей

Что изучалось	Концентрация Br^-	Эффект замены Cl^- на Br^-	Литература
Порог раздражения мышечных волокон позвоночных	100%	Снижается	Kahn, Sandow, 1955; Hodgkin, Horowitz, 1960
Порог раздражения мышечных волокон ракообразных	100%	»	Цофина, Либерман, 1962
Длительность ПД мышечных волокон позвоночных	100%	Увеличивается	Harris, Martins-Ferreira, 1955
Длительность ПД мышечных волокон ракообразных	100%	Уменьшается на 10—30%	Цофина, Либерман, 1962
Напряжение скелетных мышц лягушек при изометрическом сокращении	100%	Увеличивается	Frank, 1961
Амплитуда тонического сокращения прямой брюшной мышцы лягушки	100%	Увеличивается до 130—570%	Цофина, 1962
Число нервных импульсов, отводимых от сетчатки лягушки в ответ на короткое освещение	100%	Увеличивается в 3—4 раза	Цофина, 1960
То же	$\frac{1}{500}$	Увеличивается на 20—70%	То же
Амплитуда сокращения приводящей мышцы клешни рака			
а) в ответ на раздражение возбуждающего нерва	$\frac{1}{3}$	Уменьшается до 90—95%	Данные настоящей работы
б) в ответ на раздражение возбуждающего и тормозящего нервов	$\frac{1}{3}$	Уменьшается до 0	То же

На системе нервных клеток — сетчатке глаза лягушки мы обнаружили, что замена даже $1/500$ части хлора в растворе Рингера на бром приводит к увеличению числа генерируемых нервных импульсов в ответ на световой стимул. Полная же замена Cl^- на Br^- увеличивает число нервных импульсов в несколько раз (Цофина, 1960), что, по-видимому, также объясняется снижением порога раздражения ганглиозных клеток сетчатки. Данные К. В. Осташкова (1955) позволяют думать, что это верно и для нервных клеток спинного мозга.

Итак, бром не только не снижает, но наоборот усиливает «возбудимость» ряда нервных и мышечных элементов. Чтобы объяснить влияние брома на целый организм, мы предположили, что в еще большей степени этот анион снижает «пороги» тормозных синапсов.

Экспериментальную проверку удобно было провести на нервно-мышечном препарате клешни речного рака. Известно (Hoffman, 1914; Marmont, Wiersma, 1938), что мышечные волокна ракообразных, подобно клеткам нервной системы позвоночных, имеют возбуждающие и тормозные синапсы, причем нервные волокна, подходящие к этим синапсам, проходят в разных нервах, которые можно отдельно отпрепарировать.

МЕТОДИКА

Эксперименты велись на приводящей мышце клешни *m. adductor dactylopoditis* речных раков *Ast. leptodactylus* и *Ast. fluviatilis*. Эта мышца возбуждается волокнами, идущими в составе толстого нерва, и тормозится волокнами, идущими в составе тонкого нерва. Нервы препарировались в мероподите. Сначала удалялась часть панциря, прилегающая к мышце-сгибателю карпоподита, с минимальным повреждением самой мышцы. Сухожилие сгибателя перерезалось, приподнималось пинцетом, и вся мышца осторожно удалялась, при этом постепенно подрезались подходящие к ней нервные волокна. Проксимальные концы толстого и тонкого нервов перевязывались нитками, за которые затем слегка приподнимались, и подрезались волокна, идущие к мышце-разгибателю карпоподита. Вынимать нервы из раствора Харревеelda (Harreveld van, 1936) на долгое время нельзя, так как они (особенно тонкий нерв) быстро сохнут и перестают работать. После препаровки нервов оставшаяся часть мероподита удалялась.

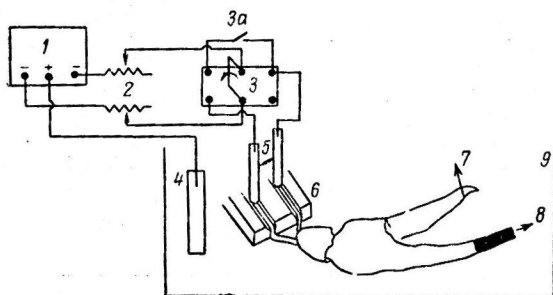


Рис. 1. Схема установки для раздражения нервов рака.

1 — генератор ГИС-2А; 2 — переменные сопротивления; 3 — рубильник, с помощью которого раздражались нервы или по отдельности, или (при замыкании ключа 3а) — вместе; 4 — индифферентный электрод; 5 — неполяризуемые электроды; 6 — подставка из парафина с узкими лунками, в которых лежат нервы; 7 — нитка, соединяющая дактилоподит с миографом; 8 — резиновая трубка, соединяющая проподит с сосудом, в котором находится перфузионная жидкость; 9 — камера из плексигласа.

импульсами тока длительностью 0.2—2 мсек. от разных каналов генератора ГИС-2А через неполяризуемые электроды в растворе Харревеelda (рис. 1). Раздражение обычно длилось 5 сек. с интервалами в 1 мин.

Замена жидкости в клешне осуществлялась путем непрерывной перфузии с помощью тонкой резиновой трубки, надетой на отрезанный конец проподита.

Убедившись, что оба нерва целы, т. е. раздражение толстого нерва вызывает захлопывание, а раздражение тонкого нерва открывание клешни, мы перерезали сухожилие отводящей мышцы клешни. Дактилоподит перевязывался ниткой, с помощью которой он соединялся с рычажком миографа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Влияние ионов Br^- на работу приводящей мышцы клешни при раздражении толстого нерва. Амплитуда сокращения зависит как от силы тока, так и от частоты раздражающих импульсов. Обычно раздражение толстого нерва производилось током, вызывающим возбуждение всех волокон. При этом

дальнейшее увеличение амплитуды коротких (< 1 мсек.) импульсов не меняет ответа мышцы. Амплитуды сокращения и напряжение зависят

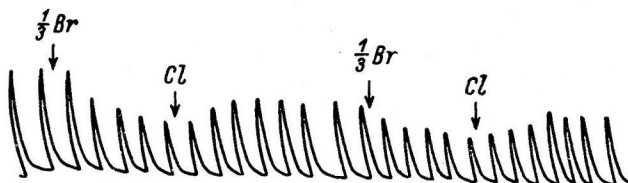


Рис. 2. Влияние замены $\frac{1}{3}$ ионов Cl^- в растворе Харревелида на бром на сокращение приводящей мышцы клешни рака при раздражении толстого нерва.

только от частоты, причем в ряде экспериментов вплоть до 400 импульсов в 1 сек. без каких-либо признаков «пессимума». Амплитуда, выписываемая ненагруженным писчиком на кимографе, имела при этом достаточную величину. При больших частотах рычаг писчика нагружался (до 10 г), чтобы уменьшить амплитуду сокращения.

При замене NaCl в растворе Харревелида на NaBr при небольших частотах раздражения (10—60 гц) наблюдается уменьшение амплитуды сокращения мышцы, которое варьирует от препарата к препарату. На рис. 2 приведен пример записи сокращений приводящей мышцы при раздражении толстого нерва в растворе Харревелида, снижение амплитуды сокращения после замены $\frac{1}{3}$ Cl^- на Br^- и увеличение амплитуды сокращения после отмывания Br^- . Последовательную смену растворов можно производить много раз с однозначным результатом. Снижение амплитуды тем больше, чем большая часть хлора заменена на бром. При частоте раздражения более 100 гц эффект замены Cl^- на Br^- выражен слабо. Аналогичные результаты были получены при исследовании влияния растворов, содержащих Br^- , на величину сокращения отводящей мышцы клешни при раздражении тонкого нерва.

Влияние ионов Br^- на работу приводящей мышцы клешни при одновременном раздражении толстого и тонкого нервов. При одновременном раздражении двух нервов легко наблюдать тормозящее влияние тонкого нерва, которое проявляется в уменьшении амплитуды сокращения мышцы. Подбирая силу тока, раздражающего тонкий нерв, и тем самым включая в работу больше или меньше волокон, можно регулировать степень полностью блокировать ответ или получить уменьшение амплитуды. В отличие от данных А. К. Воскресенской, М. Я. Кунцовой и В. Л. Свидерского (1959), мы наблюдали тормозящее

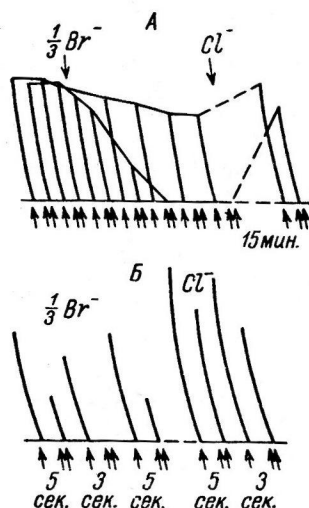


Рис. 3. Влияние замены ионов Cl^- на Br^- на амплитуду сокращения приводящей мышцы при последовательном раздражении одного возбуждающего и тормозящего нервов совместно.

А — кимограмма ответов приводящей мышцы при раздражении возбуждающего нерва (стрелка) и при раздражении тормозящего + возбуждающего (2 стрелки) нервов. Б — кимограммы, иллюстрирующие влияние длительности раздражения при замене ионов Cl^- на Br^- . Частота стимулов 60 в 1 сек., длительность их 0.2 мсек., время раздражения 5 сек., интервал между стимулами 1 мин. Около стрелок указано время раздражения.

торможения, например, минимально заметное

влияние тонкого нерва только в течение очень короткого времени после его раздражения (во всяком случае, меньше 10 сек.).

При замене в перфузионной жидкости части ионов Cl^- на Br^- происходит усиление торможения. Оно выражается в значительном уменьшении амплитуды сокращения мышцы (рис. 3, А) и в задержке начала ответа. Эта задержка особенно хорошо заметна, если раздражать нервы непродолжительное время. На рис. 3, Б показан один из таких опытов: в растворе с $\frac{1}{3}$ Br^- при раздражении двух нервов в течение 5 сек. можно наблюдать ослабленный ответ; в тех же условиях при 3-секундном раздражении двух нервов ответа нет. При раздражении одного толстого нерва в течение 3 и 5 сек. амплитуды ответов различаются очень мало. В большинстве экспериментов через несколько минут перфузии раствором, в котором Br^- заменял всего лишь $\frac{1}{3}$ ионов Cl^- , можно было наблюдать полное прекращение ответов при раздражении двух нервов (рис. 3, А). При отмывании ионов Br^- ответ восстанавливался.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Итак, удалось продемонстрировать, что сравнительно малые концентрации Br^- , слабо влияющие на работу возбуждающих синапсов, усиливают торможение. В настоящее время имеется ряд фактов, говорящих о большом сходстве между тормозными синапсами нервных клеток (Экклс, 1959) и мышечных волокон ракообразных (Fatt, Katz, 1953; Boistel, Fatt, 1958). В частности, возбужденная постсинаптическая мембрана этих синапсов становится проницаемой преимущественно для анионов (в норме для Cl^-). Араки с сотр. (Araki a. o., 1961) показали, что мембрана мотонейронов кошки более проницаема для ионов Br^- , чем для Cl^- . С другой стороны, в специальном исследовании мы показали, что поверхность мышечных волокон рака, в отличие от мышц позвоночных (Conway, Moore, 1945), также более проницаема для ионов Br^- , чем для Cl^- .

Большое сходство между тормозными синапсами нервных клеток и мышечных волокон ракообразных позволяет предположить, что и на нервные клетки Br^- действует подобным же образом, снижая «порог» у тормозных синапсов сильнее, чем у возбуждающих.

Для того, чтобы объяснить уменьшение механического ответа в растворе с бромом при раздражении только возбуждающего нерва, можно предположить две возможных причины:

1. Ионы Br^- действуют на сократительную систему. Это предположение было отчасти подтверждено нами на одиночных мышечных волокнах рака при прямом раздражении. Оказалось, что в этих условиях влияние ионов Br^- на механический ответ зависит от силы раздражающего тока и его длительности, а также от места раздражения. При небольшой силе тока замена Cl^- на Br^- действительно ведет к уменьшению механического ответа (Цофина, Либерман, 1963).

2. Вслед за Фэттом и Катцем (Fatt, Katz, 1953) можно также предположить, что возбуждающие и тормозные синапсы у мышечных волокон ракообразных расположены в непосредственной близости друг от друга и, возможно, даже имеют одну постсинаптическую мембрану. Если эта мембрана значительно более проницаема для Br^- , чем для Cl^- , то обычное увеличение проницаемости для Na^+ , Ca^{2+} и других ионов при раздражении возбуждающего нерва будет вызывать заметно меньшую деполяризацию.

ВЫВОДЫ

1. На одиночных нервных и мышечных клетках многими авторами и нами показано, что замена ионов Cl^- в межклеточной жидкости на Br^- снижает пороги и усиливает механический ответ скелетных мышц позвоночных животных.

2. На нервно-мышечном препарате рака показано, что замена части ионов Cl^- в растворе Харревелда на Br^- резко усиливает торможение, вызываемое раздражением тормозного нерва, и значительно слабее меняет реакцию препарата на раздражение возбуждающего нерва.

3. Экспериментальные данные и соображения, приведенные в настоящей статье, позволяют предположить, что введенный в организм бром действует непосредственно на клетки нервной ткани. Полученные данные свидетельствуют в пользу представлений И. П. Павлова о роли брома в тормозных процессах.

ЛИТЕРАТУРА

- Воскресенская А. К., М. Я. Кунцова, В. Л. Свидерский, Физиолог. журн. СССР, 45, № 7, 830, 1959.
 Крылов О. А., Физиолог. журн. СССР, 46, № 10, 1258, 1960.
 Осташков К. В., Бюлл. exper. биол. и мед., 39, № 5, 5, 1955.
 Павлов И. П., Павловские среды, 1, 2, 3, Изд. АН СССР, М.—Л., 1949.
 Цофина Л. М., Биофизика, 5, № 4, 498, 1960; 7, № 1, 51, 1962.
 Цофина Л. М., Е. А. Либерман, Биофизика, 7, № 3, 311, 1962; 8, № 6, 738, 1963.
 Экклс Д., Физиология нервных клеток. Изд. ИЛ, 1959.
 Araki T., M. Ito, O. Oscarsson, Journ. Physiol., 159, № 3, 410, 1961.
 Boistel J., P. Fatt, Journ. Physiol., 144, № 1, 176, 1958.
 Conway E. J., P. T. Moore, Nature, 156, 3954, 170, 1945.
 Fatt P., B. Katz, Journ. Physiol., 121, № 2, 374, 1953.
 Frank G. B., Journ. Physiol., 156, № 1, 35, 1961.
 Harreveld A. van, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 34, № 4, 428, 1936.
 Harris E. J., H. Martins-Ferreira, Journ. exp. Biol., 32, № 3, 539, 1955.
 Hodgkin A. L., P. Horowicz, Journ. Physiol., 153, № 2, 404, 1960.
 Hoffman P., Z. Biol., 63, 411, 1914.
 Kahn A. J., A. Sandow, Ann. N. Y. Acad. Sci., 62, 137, 1955.
 Marmont Y., C. A. G. Wiersma, Journ. Physiol., 93, № 1, 173, 1938.

Поступило 2 IV 1963

STUDIES ON THE MECHANISM OF THE INHIBITORY EFFECT OF BROMIDE

By E. A. Liberman and L. M. Tsolina

From the Institute of Biophysics USSR Acad. Sci., Moscow

МЕТОДИКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Индекс 612.822.3.08

АВТОМАТИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ
ОБРАБОТКИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

И. Н. Шеталов

Лаборатория физиологии зрительного анализатора Института физиологии
им. И. П. Павлова АН СССР, Ленинград

Практика электрофизиологических исследований, как правило, связана с задачей обнаружения и обработки слабых сигналов. Поэтому в последнее время наблюдается стремление к созданию устройств, способных значительно повышать отношение сигнал/шум.

В. А. Кожевников (1958) применил фотоэлектрический метод выделения слабых электрических ответов мозга. В его работе дано описание прибора, позволяющего применить метод синхронной записи (накопления). Электрические сигналы, поданные на модулятор осциллографической трубки, построчно разворачивались на ее экране один под другим, образуя растр, который регистрировался на фотопленке. Фотопленка фотометрировалась при механическом перемещении вдоль строк щелевого источника света.

В настоящей работе приводится описание устройства, использующего тот же метод синхронной записи, но построенного по другому техническому принципу. В технике фототелеграфии этот принцип получил название системы «бегущего луча». В такой системе в качестве источника света использована электронно-лучевая трубка. Люминофор, нанесенный на внутренней стороне экрана трубки, коммутируется электронным пучком. Последовательно возбуждаемые элементы люминофора образуют на экране световой растр. Последний с помощью объектива проецируется на фотопленку. При прохождении через фотопленку световой пучок модулируется по интенсивности. Его величина определяется степенью почернения участка фотопленки, находящегося в каждый данный момент под площадью светового пятна. Далее через конденсор световой пучок направляется на катод фотоэлектронного умножителя, на нагрузке которого выделяется напряжение сигнала.

В нашем случае обрабатывалась фотографическая пленка с предварительно снятыми на ней импульсными ответами одиночной клетки сетчатки лягушки. Ответы на повторяющийся световой раздражитель подавались на модулятор электронно-лучевой трубки осциллографа ЭНО-1. Один ответ разворачивался на экране трубки в виде горизонтальной строки, состоящей из световых меток. Каждая последующая строка разворачивалась под предыдущей. Несколько десятков строк фотографировались на один фотокадр с экрана осциллографа ЭНО-1 (рис. 1, а). Полученный фотокадр подвергался обработке в системе «бегущего луча», с параметрами сканирования: 15 000 гц — частота отклонения по вертикали и 50 гц — частота отклонения по горизонтали. С выхода системы электрические сигналы подавались на вход осциллографа ЭНО-1, развертка которого синхронизировалась с горизонтальной разверткой проекционной трубки. На экране ЭНО-1 сигнал разворачивался с частотой, равной частоте горизонтального отклонения сканирующего пятна. Амплитуда осциллограммы в каждой точке соответствовала числу импульсов на пленке, просуммированных по вертикали. Такая осциллограмма является кривой распределения плотности вероятностей (гистограмма) импульсов. Одна из них изображена на рис. 1, б.

Представленная в данной работе схема может быть также использована для обнаружения слабых сигналов типа первичных ответов в ЭЭГ. При работе с такого рода сигналами способ фотографирования с экрана осциллографической трубки не достаточно полно отвечает требованиям точного воспроизведения их формы. Как правило, это связано с неудовлетворительной линейностью модуляционных характеристик этих трубок и их низкой разрешающей способностью.

Наиболее целесообразным является использование в таких системах трубки с тепловой записью (скиатрон). Последний не только устранит указанные выше недостатки, но и исключит потери времени на обработку фотопленки.

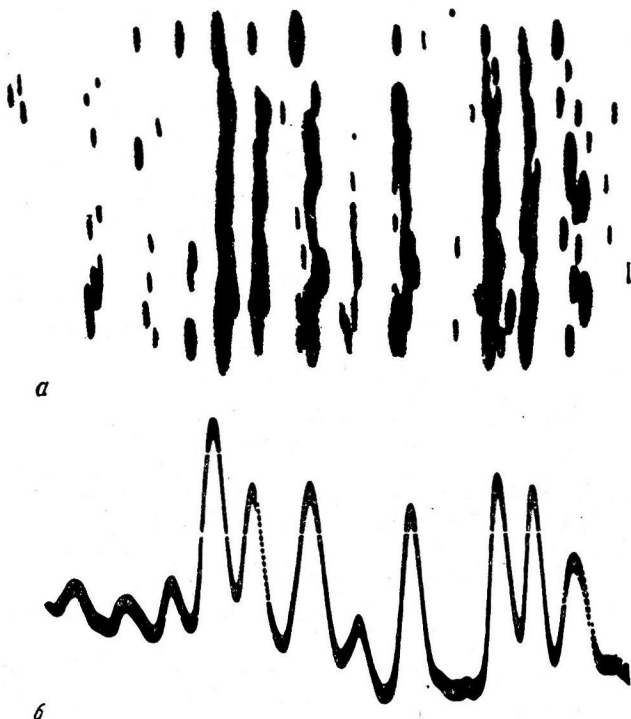


Рис. 1. Импульсные ответы одиночной клетки.

а — построчно развернутые; б — кривая распределения плотности вероятностей (гистограмма) импульсов.

Описание электрической схемы

Устройство обработки включает в себя блок ступенчатого отклонения луча осциллографа ЭНО-1 и систему «бегущего луча». Блок ступенчатого отклонения (рис. 2) представляет собой генератор ступенчато падающего напряжения, выполненный как приставка к осциллографу ЭНО-1 и работает в комплексе с ним. Каждое световое раздражение преобразуется в электрический импульс, которым запускается ждущая развертка осциллографа. На прямом ходу луча регистрируется только один ответ. Во время обратного хода с модулятора трубки осциллографа снимается отрицательный импульс гашения обратного хода луча. Через разделительную емкость C_1 импульс поступает на управляющую сетку левой половины лампы L_1 , в которой дополнительно формируется и усиливается. Далее с нагрузки R_2 уже положительный импульс поступает на управляющую сетку правой половины L_1 , в анод которой включена обмотка реле P_1 . При прохождении тока через лампу реле срабатывает. Через замкнутые контакты реле 1—1¹ в обмотку шагового искателя ШИ-24 поступает импульс тока, и щетка искателя перескакивает на следующую ламель. Ступенчато падающее напряжение в каждой точке делителя напряжения $R_8—R_{30}$ через щетку искателя последовательно снимается с его ламелей и подается на вход осциллографа. Таким образом, развертка следующего ответа начинается из точки, смещенной вниз относительно предыдущей на расстояние, установленное ручкой регулировки чувствительности осциллографа по вертикали.

Основная часть устройства обработки — система «бегущего луча» (рис. 3) состоит из следующих узлов и деталей: электронно-лучевой трубки с отклоняющей и форсирующей системой (I) оптики (II, III, IV), фотоэлектронного умножителя ФЭУ (V), генераторов вертикальной и горизонтальной разверток (L_1, L_2), высоковольтного выпрямителя (L_3). Электро-лучевая трубка, оптика и ФЭУ установлены на оптической скамье и отъюстированы. На управляющий электрод трубки с делителя напряжения $R_1—R_3$ подается регулируемое смещение (регулировка яркости). Переменным сопротивлением R_{17} в делителе $R_{16}—R_{18}$ регулируется ток через правый триод L_2 и включенную в цепь его катода фокусирующую катушку. Горизонтальная развертка выполнена на лампе L_1 (задающий генератор) и левом триоде L_2 — каскад согласования с кадровыми отклоняющими катушками. Генератор пилообразного напряжения (L_1) собран

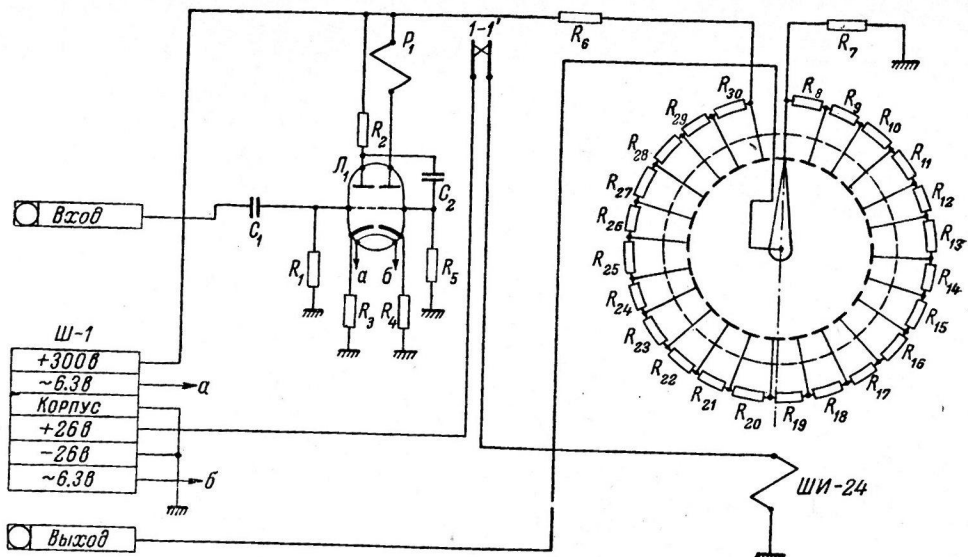


Рис. 2. Принципиальная электрическая схема блока ступенчатопадающего напряжения.

L_1 — 6Н1П. R_1 — 470 ком; R_2 — 2.2 ком; R_3 — 560 ом; R_4 — 100 ом; R_5 — 470 ком; R_6 — 120 ком; R_7 — 39 ком; R_8 — R_{30} — 1 ком. C_1 — 1 мкф; C_2 — 1 мкф. P_1 — РС — 13 (РС · 4 · 523 · 0.26); ШИ — 24 — шаговый искатель на 24 ламели. Остальные объяснения в тексте.

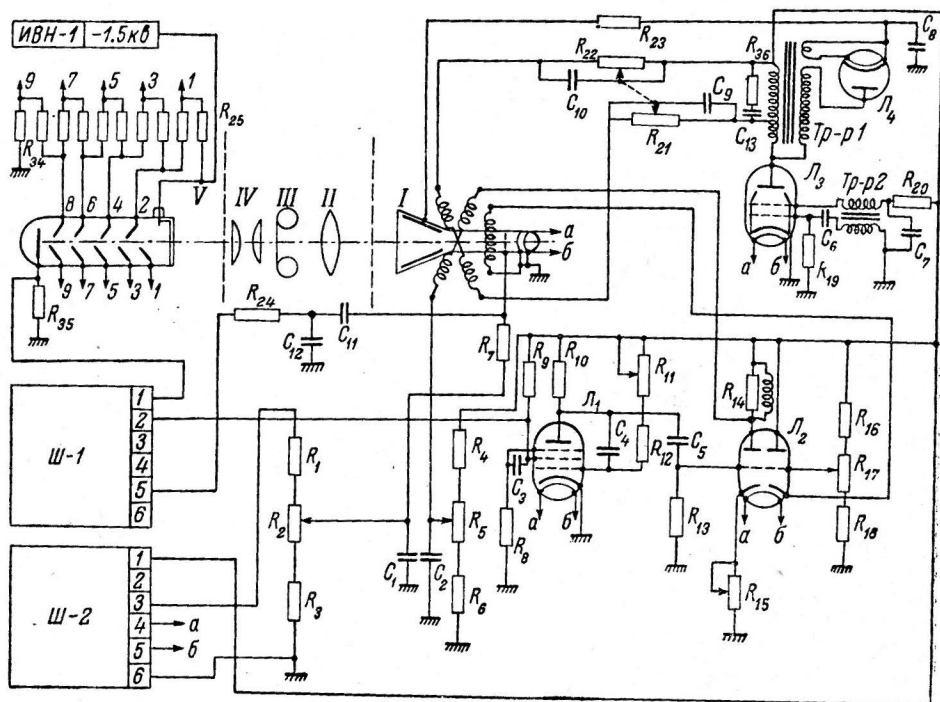


Рис. 3. Принципиальная электрическая схема системы «бегущего луча».

L_1 — 6Ж4, L_3 — 6Н13С; L_4 — 6П7С; L_4 — 1Ц11П. R_1 — 56 ком; R_2 — 100 ком; R_3 — 39 ком; R_4 — 18 ком; R_5 — 33 ком; R_6 — 15 ком; R_7 — 430 ком; R_8 — 100 ком; R_9 — 75 ком; R_{10} — 82 ком; R_{11} — 1 мом; R_{12} — 510 ком; R_{13} — 470 ком; R_{14} — 4000 ом; R_{15} — 680 ом; R_{16} — 91 ком; R_{17} — 47 ком; R_{18} — 15 ком; R_{19} — 47 ком; R_{20} — 62 ком; R_{21} — R_{22} — ШП-3 — 8.2 ком; R_{23} — 510 ком; R_{24} — 100 ком; R_{25} — R_{34} — 100 ком. R_{35} — 51 ком; R_{36} — 30 ком. C_1 — 2 мкф; C_2 — 2 мкф; C_3 — 0.01 мкф; C_4 — 1 мкф; C_5 — 4 мкф; C_6 — 680 мк мкф; C_7 — 0.05 мкф; C_8 — 390 мк мкф; C_9 — C_{10} — 0.05 мкф; C_{11} — 4 мкф; C_{12} — 860 мкф; C_{13} — 470 мк мкф. I — электроннолучевая трубка 18ЛК5Б, 5 — ФЭУ-25. Тр-р1 — ТВС (трансформатор выходной сточный, унифицированный), Тр-р2 — унифицированный трансформатор сточного блока порядковым номерам каскадов фотоумножителя, Ш-1 (штепсельный разъем); 1 — выход сигнала с ФЭУ; 2 — импульс синхронизации на запуск ждущей развертки ЭНО-1; 3, 4 — свободные; 5 — вход сигнала отрицательной обратной связи с вертикальными пластинами ЭНО-1. Ш-2 (штепсельный разъем): 1 — анодное питание ламп 280 в; 2 — свободный; 3 — питание смещения сеточных цепей — 150 в; 4, 5 — накалы ламп 6.3 в; 6 — корпус.

по схеме транзитронного генератора и обеспечивает достаточно хорошую линейность пилы. Рабочая частота генератора плавно регулируется переменным сопротивлением R_{11} в пределах 25—50 гц.

Генератор вертикального отклонения луча выполнен на лампе L_3 . Экранная и управляющая сетки этой лампы, с включенным в их цепи трансформатором обратной связи $Tr-p2$ образуют блокинг-генератор, работающий на частоте 15 кгц. В анодную цепь лампы L_3 включен автотрансформатор $Tr-p1$, одна из обмоток которого работает на строчные отклоняющие катушки, а другая выполняет роль повышающей высоковольтной и вместе с кенотроном L_4 обеспечивает питание электронно-лучевой трубки по аноду.

Питание фотоэлектронного умножителя осуществляется от лабораторного выпрямителя ИВН-1 (1500 в) через делитель напряжения $R_{25}-R_{34}$. Для питания остальных цепей схемы использован лабораторный выпрямитель УИП-1 (~ 6.3 в, +280 в, —150 в). Выходной сигнал с нагрузки R_{35} подается на вход осциллографа ЭНО-1.

В схеме предусмотрена цепь для коррекции искажений фона сигнала, обусловленных падением освещенности на краях поля. Сигнал коррекции снимается с одной из пластин вертикального отклонения луча осциллографа. Полярность сигнала выбирается таким образом, чтобы при подаче его на управляющий электрод проекционной трубки края светового раstra были подсвечены. К трубке сигнал коррекции подводится через интегрирующую цепь $R_{24} C_{12}$. Это позволяет подавить высокочастотную составляющую сигнала, а следовательно и устраняет падение коэффициента модуляции, неизбежное при наличии отрицательной обратной связи. Таким образом в системе осуществляется отрицательная обратная связь по низкой частоте (частота фона). Наличие такой связи способствует выравниванию фона сигнала.

ЛИТЕРАТУРА

К о ж е в н и к о в В. А., Физиолог. журн. СССР, 44, № 9, 801, 1958.

Поступило 12 XII 1962

AUTOMATIC SETUP FOR STATISTICAL TREATMENT OF ELECTROPHYSIOLOGIC DATA

By I. N. Shetalov

From the Laboratory for Visual Analyser Physiology, I. P. Pavlov Institute of Physiology,
Leningrag

Индекс 612.08

ОДНОВРЕМЕННАЯ ФОТОРЕГИСТРАЦИЯ НЕСКОЛЬКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

А. В. Зевеке

Кафедра физиологии человека и животных Государственного университета
им. Н. И. Лобачевского, Горький

Для некоторых физиологических экспериментов не всегда возможно использовать новые многоканальные установки, которые выпускаются нашей промышленностью. Применяя разнообразные методы исследования, экспериментатор вынужден одновременно регистрировать показания на различных записывающих устройствах. Быстро протекающие процессы обычно регистрируются на безынерционных приборах — катодно-лучевых осциллографах. Процессы, протекающие медленно, регистрируются на шлейфовых осциллографах, на разнообразных чернильных самописцах и кимографах. Сопоставлять данные одного опыта, записанные на разных приборах с разными временными характеристиками, трудно.

В данной статье предлагается оптический метод совмещения нескольких физиологических показателей, позволяющий одновременно регистрировать быстро и медленно протекающие процессы. Этот метод описывается на примере опытов, в которых изучалась рецепция легких путем столкновения ортодромных и антидромных импуль-

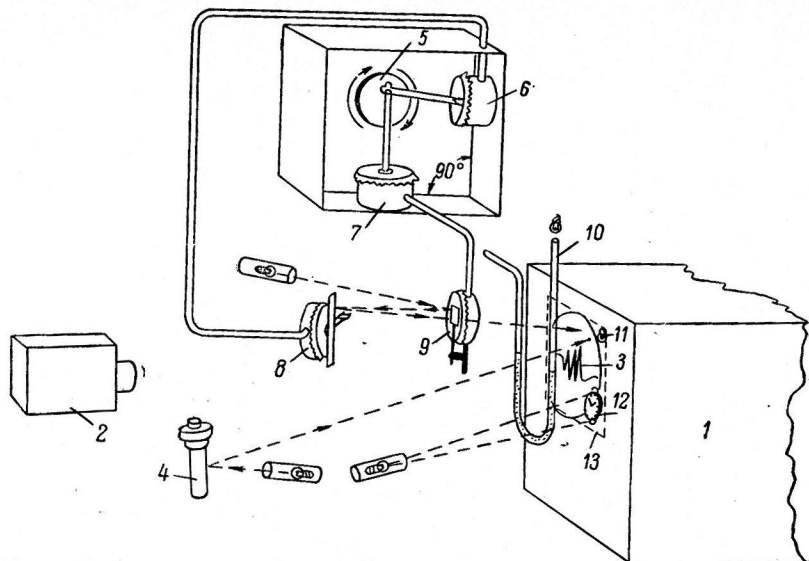


Рис. 1. Общая схема установки.

1 — осциллограф ЭНО-1, 2 — фоторегистрирующее устройство, 3 — луч осциллографа, 4 — шлейф № 8 шлейфового осциллографа, 5 — кривошип аппарата искусственного дыхания, 6 и 7 — капсулы, расположенные под углом 90° , 8 и 9 — капсулы с наклеенными зеркалами, 10 — водяной манометр, 11 — лампочка для отметки, 12 — ручные часы, 13 — граница снимаемого кадра.

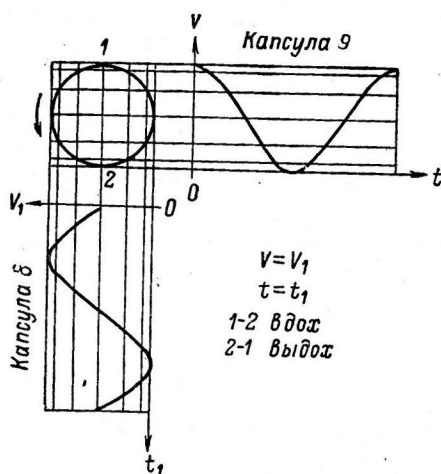


Рис. 2. График пути световой точки от капсул, регистрирующих искусственное дыхание.

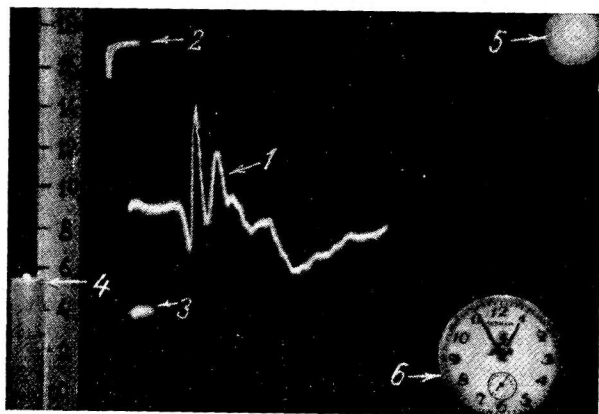


Рис. 3. Фотография экрана осциллографа.

1 — искусственно вызванный потенциал блуждающего нерва, 2 — зайчик светового луча, отраженного от зеркала шлейфа; 3 — зайчик светового луча, отраженного от зеркала капсул, 4 — светящийся мениск водяного манометра, 5 — лампочка — отметка раздражения, 6 — ручные часы.

сов возбуждения у торакотомированных кошек. Во время опыта требовалось одновременно регистрировать составные компоненты искусственно вызванного потенциала блуждающего нерва осциллографом ЭНО-1, сокращение сердца электрокардиографом, искусственное дыхание — капсулами Мареля, тонус гладкой мускулатуры легких — водяным манометром.

Перед осциллографом (рис. 1) укреплялась кинокамера или фотоаппарат «Зенит» для регистрации потенциалов блуждающего нерва. Чтобы получить показания электрокардиографа на одном кадре с биопотенциалом блуждающего нерва, перед осциллографом устанавливался шлейф № 8 от шлейфового осциллографа, соединенный с выходом электрокардиографического усилителя. Перед шлейфом был поставлен осветитель. Луч, отраженный от зеркала шлейфа на внешнюю сторону экрана катодно-лучевой трубки, получался в виде светлого пятна. В момент сокращения сердца биотоки последнего усиливались и шлейф отклонял световой луч по горизонтали точно так же, как это происходит при записи электрокардиограммы. Если в этот момент происходила съемка экрана катодно-лучевой трубки, то на фотографии смещение луча от шлейфа означало сокращение сердца.

Для совмещения показаний работы аппарата искусственного дыхания с показаниями осциллографа и электрокардиографа мы использовали капсулы Мареля с наклеенными зеркальцами (рис. 2).

Для регистрации тонуса гладкой мускулатуры легких использовался обыкновенный водяной манометр, подключенный к трубкам, соединяющим аппарат искусственного дыхания с животным. В открытый конец стеклянной трубки манометра была вставлена лампочка для освещения водяного мениска. Манометр был вплотную придвинут к лицевой панели осциллографа так, чтобы освещенный мениск располагался рядом с экраном осциллографа.

В качестве отметки раздражения использовалось включение и выключение лампочки, помещенной на панели осциллографа рядом с катодно-лучевой трубкой.

Чтобы знать, в какое время опыта была произведена съемка, ручные часы помещались на лицевую панель осциллографа рядом с катодно-лучевой трубкой и освещались осветителем.

Часы, лампочка отметки раздражения, мениск манометра, световые лучи от капсул, шлейфа и электронный луч катодного осциллографа располагались на границах снимаемого кадра. Интенсивность освещения каждого показателя и чувствительность пленки подбирались экспериментальным путем.

Таким образом, вся установка состоит из экрана, на который подаются лучи, и фотографирующей камеры, регистрирующей положение лучей по светящимся точкам (рис. 3).

Такой принцип регистрации позволяет совмещать самые разнообразные показатели регистрирующих устройств.

Поступило 31 I 1962

SIMULTANEOUS PHOTOGRAPHIC RECORDING OF SEVERAL INDICES

By A. V. Zeveke

From the Department of Physiology, N. I. Lobatchevski University, Gorki

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Л. И. Леушина и Е. П. Кок. О контралатеральном представительстве системы регуляции зрения в нижнетеменной области больших полушарий	393
Н. А. Хараузов. Изменение мигания как показатель функционального состояния холин- и адренергических структур ствола мозга	400
А. М. Гурвич. Об условиях появления на ЭЭГ некоторых форм веретенообразной активности при восстановлении функций центральной нервной системы после клинической смерти	407
Ю. И. Аршавский и М. Б. Беркинблит. Соматотопическое распределение вызванных потенциалов в парамедианной доле мозжечка	418
А. Я. Супин и В. И. Гусельников. Представительство зрительного слухового и сомато-сенсорного анализаторов в полушариях переднего мозга лягушки (<i>Rana temporaria</i>)	426
Н. Н. Василевский. Материалы к характеристике вызванных реакций промежуточных нейронов спинного мозга	435
А. И. Шаповалов. Множественные разряды и ритмическая активность нейронов спинного мозга при раздражении через внутриклеточный микро-электрод	444
В. Д. Герасимов. Влияние изменений ионного состава среды на процессы возбуждения гигантских нервных клеток улитки	457
И. А. Владимирова. Влияние калия, кальция и аноксии на пресинаптическое блокирование в двигательных нервных окончаниях	464
Ю. Н. Зубилов. Об афферентной импульсации в диафрагмальном нерве при различных изменениях дыхания	472
Л. И. Ершова. Рефлекторные реакции кровяного давления при длительном раздражении аортального и синусного нервов	479
Б. И. Ткаченко. Рефлекторные изменения мозгового кровообращения при воздействии на коронарные сосуды	487
В. И. Войткевич. Влияние хронического кислородного голодания на гемопозитическую активность сыворотки крови белых крыс в ряду поколений	496
Т. М. Турпаев, С. Н. Нистратова, Р. Л. Митрополитанская, Т. Г. Путинцева и Е. М. Ройтбург. О взаимодействии фармакологических веществ с холинорецептивной субстанцией из разных органов теплокровного животного	502
Е. А. Либерман и Л. М. Цофина. Изучение механизма тормозного действия брома	509

Методика физиологических исследований

И. Н. Шеталов. Автоматическое устройство для статистической обработки электрофизиологических реакций	514
А. В. Зевеке. Одновременная фоторегистрация нескольких показателей	517



CONTENTS

	Page
L. I. Leushina and E. P. Kok. Role of inferior parietal cerebral region in control of gaze	393
N. A. Kharauzov. Changes in blinking rate as sign of functional state of brain stem choline- and adrenergic structures	400
A. M. Gurvitch. Conditions determining the onset of certain spindle-form activity patterns in the EEG on recovery of functions of the central nervous system after clinical death	407
Yu. I. Arshavski and M. B. Berkenblit. Somatotopic distribution of evoked potentials in the paramedial cerebellar lobe	418
A. Ya. Supin and V. I. Guselnikov. Representation of visual, auditory and somatosensory analysers in the forebrain hemispheres of the frog (<i>Rana temporaria</i>)	426
N. N. Vasilevski. Contribution to characteristics of evoked responses in internuncial spinal neurones	435
A. I. Shapovalov. Multiple discharges and rhythmical activity of spinal neurones evoked by intracellular microelectrode stimulation	444
V. D. Gerasimov. Influence of variations in ionic content of medium on excitatory processes in giant nerve cells	457
I. A. Vladimirova. Effects of potassium, calcium and of anoxia on presynaptic block in motor nerve endings	464
Yu. N. Zubilov. Afferent impulse activity in the phrenic nerve with different changes in respiration	472
L. I. Yershova. Reflex blood pressure responses to continuous stimulation of aortal and sinus nerves	479
B. I. Tkachenko. Reflex variations of cerebral circulation from effects on coronary vessels	487
V. I. Voitkevich. Influence of chronic oxygen want on haemopoietic activity of blood serum through generations of albino rats	496
T. M. Turpaev, S. N. Nistratova, R. L. Mitropolitanskaya, T. G. Putintseva and E. M. Roitburg. Interaction between pharmacologic agents and choline-receptive substance from different organs of homeotherms	502
E. A. Liberman and L. M. Tsolina. Studies on the mechanism of the inhibitory effect of bromide	509

Techniques of physiological investigation

I. N. Shetalov. Automatic setup for statistical treatment of electrophysiologic data	514
A. V. Zevckaya. Simultaneous photographic recording of several indices	517

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 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 и диссертации 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 месяцев. При отклонении статьи один экземпляр возвращается автору.

После принятия статьи к печати вместе с корректурой автор должен прислать реферат статьи, согласно требованиям инструкции ВИНТИ (см. № 1 журнала за 1964).

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 «Наука», Редакция «Физиологического журнала СССР». Телефон А-2-79-72.