

№ 240
11/III 30.

РУССКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



РЕДАКЦИЯ:

Веселкин, Н. В., Кекчеев, К. Х., Лихачев, А. А., Орбели, Л. А., Салазкин,
С. С. (Ленинград), Шатерников, М. Н. Фурсиков, Д. С. (Москва)

Почетный редактор Иван Петрович Павлов
Ответственный редактор В. В. Савич

ТОМ XII. ВЫПУСК 6

СОДЕРЖАНИЕ.

	СТР.
✓ А. А. Рогов. — Выработка сосудистых условных рефлексов и влияние на них мышечной и мозговой работы	507
И. С. Александров. — Материалы к изучению влияния мышечной работы на деятельность коры головного мозга собак	527
И. Беритов и Ш. Топурия. — К физиологии поведения на сложный раздражитель. <i>Сообщение I</i>	545
А. И. Кузнецов. — Действие апокодеина на функцию и возбудимость изолированного надпочечника	571
Н. В. Раева. — Наблюдения над кровообращением в почке лягушки.	583
✓ А. М. Васильев. — О действии эритрофлеина на сердечно-сосудистую систему <i>Сообщение I</i>	597
А. М. Васильев. — О действии эритрофлеина на сердечно-сосудистую систему. <i>Сообщение II</i>	609
М. П. Николаев. — О действии питуитрина и инсулина на секрецию и сосуды изолированного надпочечника.	617
Ж. Эттингер. — К вопросу о действии некоторых пуриновых оснований на зрачок	631
С. И. Лебединская. — Некоторые данные к получению условного рвотного рефлекса	643



ВЫРАБОТКА СОСУДИСТЫХ УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ МЫШЕЧНОЙ И МОЗГОВОЙ РАБОТЫ.¹

А. А. Рогов.

Из физиолог. лабор. Педагогического института им. Герцена.

I.

Метод условных рефлексов, разработанный акад. И. П. Павловым и его школой, явился могучим орудием объективного исследования высшей нервной деятельности не только у животных, но и у человека. Проф. И. С. Цитович попытался получить условные рефлексы на сосудодвигательную реакцию человека.

Им, в качестве показателя вазомоторной реакции, была взята плетисмография верхней конечности, безусловным раздражителем являлся холод в виде ледяной воды; условными раздражителями служили звуки дудки. Цитовичем на 25-м повторении был получен вазомоторный условный рефлекс на звук.

Кроме этого Цитовичем были произведены опыты на угасание условного рефлекса и восстановление угасшего рефлекса при помощи 1) экстрараздражителя, которым являлся запах аммиака, и 2) подкрепления безусловным раздражителем.

Других работ, кроме вышеуказанной, в этой области мы не имеем. Таким образом вопрос о сосудистых условных рефлексах человека является еще чрезвычайно мало разработанным.

Моей задачей являлось получение условных рефлексов на сосудистую реакцию человека и подход к изучению влияния мышечной и мозговой работы на эти рефлексы.

¹ Доложено в об-ве Российских физиологов им. И. М. Сеченова 9 июня 1927 г.

Данная тема мне была предложена и проводилась под руководством проф. К. М. Быкова.

Переходя к изложению экспериментальной части моей работы, я прежде всего остановлюсь на нашей методике.

Подопытное лицо и экспериментатор находятся в двух соседних комнатах, разделенных сплошной стеной, с дверью, имеющей отверстие для наблюдения. В комнате экспериментатора установлены приборы для подачи раздражителей, как безусловных, так и условных, приборы регистрирующие моменты действия раздражителей; здесь же происходит запись изменений плетисмографической кривой. В комнате подопытного лица установлены все приборы, дающие безусловные и условные раздражения, здесь же установлен плетисмограф для учета изменений сосудистой реакции. В качестве безусловного раздражителя служила ледяная вода, обуславливающая холодовое раздражение. Условными раздражителями являлись: 1) обыкновенный электрический звонок, 2) метроном 120 ударов в мин., 3) свет обыкновенной электрической лампочки и 4) свет красной электрической лампочки.

Плетисмограф неподвижно укреплен на столике, который можно при помощи винтовой нарезки установить на любую высоту. Столик устанавливается на такой высоте, чтобы рука, лежащая в плетисмографе, была на одном уровне с ручкой кресла. В плетисмограф наливается вода из банки с тубусом.

Для подачи безусловного раздражения служит змеевик, представляющий собою мягкую свинцовую трубку извитую спирально. К змеевику, при помощи тройника, присоединяются две резиновые трубки — одна для подачи в змеевик ледяной воды, другая для подачи теплой воды. Рука, обвитая змеевиком, лежит на особом столике, установленном на одной высоте с другой ручкой кресла. Приборы, дающие условное раздражение, размещены следующим образом: звонок и метроном установлены так, чтобы они не входили в поле зрения подопытного лица. Для подачи светового раздражителя в поле зрения подопытного лица устанавливается экран с отверстием на уровне фиксации глаз подопытного лица. Отверстие заклеивается папиросной бумагой. За экраном против отверстия поставлен абажур и в него введены 2 электрические лампочки — одна

обыкновенная в 16 свечей, вторая красного цвета. Для того чтобы не выработался условный рефлекс на местоположение той или другой лампочки, они поставлены одна за другой в одной плоскости, и кроме того красная лампочка завернута в папиросную бумагу, что устраняет ее видимость. На окно комнаты поставлено полное затенение. В комнату экспериментатора через пробитые в двери отверстия проведены резиновые трубки и электрическая проводка от всех приборов, установленных в комнате подопытного лица. Из комнаты экспериментатора происходит подача всех раздражителей, здесь же производится регистрация моментов их действия и запись плетисмограммы, для чего в этой комнате сделаны специальные установки.

Установка для подачи безусловных раздражителей и регистрации моментов их действия. По возможности высоко на полке установлены 2 банки с тубусами для теплой и холодной воды, от них идут резиновые трубки к змеевику. На пути трубок, на столе экспериментатора, установлен прибор для подачи воды в змеевик и для регистрации моментов ее действия в следующем виде: обе трубки для холодной и теплой воды подводятся к штативу и при помощи перемычек зажимаются в лапки. На ту и другую трубку поставлены Моровские зажимы. На эти же зажимы положена воздушная капсула, представляющая собой тонкую резиновую трубку. Концы этой резиновой трубки капсулы при помощи тройника соединены с Мареевской капсулой. Таким образом, открывая тот или другой зажим, мы пускаем в змеевик холодную или теплую воду и совершенно одновременно регистрируем на ленте кимографа моменты ее действия.

Приборы для подачи и регистрации моментов действия условных раздражителей также установлены на столике экспериментатора. Звонки и свет подаются при помощи звонковых кнопок. Действие звонка регистрируется отметчиком Де пре, введенным в цепь. Действие света регистрируется воздушным отметчиком следующего устройства: стеклянный балончик с отводной трубкой, сверху затянут резиновой пленкой. Пленка сверху закрыта слоем пробки и слоем более толстой резины. Эта воздушная капсула установлена рядом с кнопками, при помощи которых

пускается свет. Одновременное давление на электрическую кнопку и на пленку воздушного отметчика дает нам световое раздражение и регистрацию момента его действия.

Для регистрации моментов действия метронома к трубке резиновой груши, при помощи которой пучается метроном, присоединена двойная капсула следующего устройства: внутренняя капсула представляет собой трубку диаметром 1,5 см, которая на одном конце имеет отводящую трубку для присоединения к резиновой груше, второй конец капсулы затянут резиновой пленкой. Данная капсула герметически заделыва-

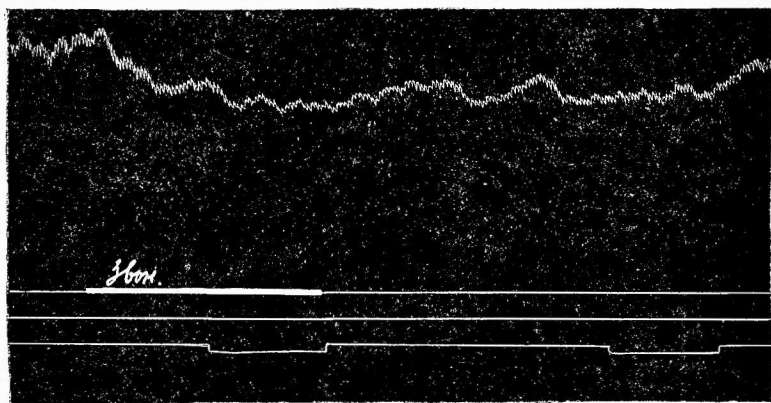


Рис. 1. Условный рефлекс на звонок. Опыт 42, сочетание 158-ое

ется в наружную капсулу-трубку несколько большего диаметра, также имеющую отводную трубку для соединения с Мареевской капсулой. Двойная капсула и воздушный отметчик соединены с одной Мареевской капсулой. Плетисмограмма записывается Мареевской капсулой при медленном вращении барабана кимографа.

Подопытными лицами являлись студенты Педагогического Института. Перед началом опыта комната подопытного лица совершенно затемнялась, и открывался электрический свет. В банку с холодной водой клался снег или лед; во вторую банку наливалась вода t несколько выше 37° , так как в трубках постепенно происходило ее охлаждение. Подопытное лицо удобно усаживалось в кресло, правая рука заключалась в пле-

тисмограф, который после этого наполнялся водой t около 36° , при этом из плетисмографа тщательно удалялся весь воздух. Вокруг левой руки обвивался змеевик. Когда для опыта было все приготовлено, в комнату подопытного лица закрывалась дверь и сохранялась полная тишина. Опыт в среднем длился 35—40 мин.

Для устранения длительного действия холода через 1 мин. после каждого сочетания в змеевик пропускалась теплая вода.

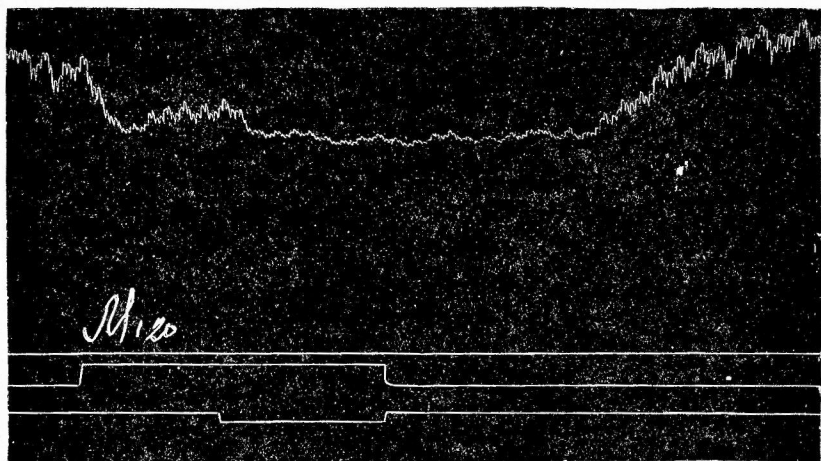


Рис. 2. Условный рефлекс на метроном 120. Опыт 136, сочетание 225-ое.

Для того чтобы избежать образования условных связей на место и время, раздражители пускались без сохранения последовательности и через различные промежутки времени, в пределах от 3 до 12 мин. Для образования сосудистых условных рефлексов мы стали сочетать действие обыкновенного электрического звонка с действием ледяной воды, причем звонок на 5 сек. предшествовал действию холода. При первых сочетаниях мы имеем сосудистую реакцию только на безусловный раздражитель — холод, в виде небольшого понижения плетисмографической кривой, соответствующего сужению сосудов конечности, заключенной в плетисмограф.

Продолжая сочетания, мы на 9-й раз получили условный рефлекс на звонок в виде небольшого понижения плетисмогра-

фической кривой. В том же опыте (сочетание II), при отставлении звонка на 25 сек. от действия ледяной воды мы получили вполне отчетливый сосудистый условный рефлекс (подопытное лицо X-в).

Действие одного звонка вызвало такое же понижение кривой, как и действие безусловного раздражителя, следовательно образованный нами условный рефлекс действует на сосуды в том же направлении, как и безусловный раздражитель, а именно, вызывает их сужение. Сосудистый рефлекс не прекращается сразу после прекращения действия раздражителей, а еще долго продолжается и только постепенно возвращается к норме.

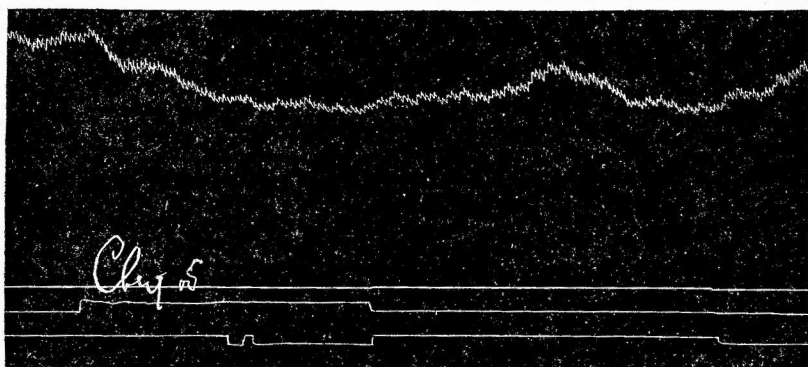


Рис. 3. Условный рефлекс на свет обыкновенный. Опыт 61, сочетание 74-ое.

Полученный нами условный рефлекс сравнительно еще небольшой; в то же время из следующих опытов мы можем видеть, что он еще значительно колеблется в своей величине.

Этот только еще образованный условный рефлекс легко подвергается торможению различных посторонних раздражителей.

С ходом дальнейших опытов происходит постепенное углубление сосудистого рефлекса; понижения плетисмограмм на действие звонка делаются все значительнее и постепенно приближаются по величине к изменениям, вызываемым безусловными раздражителями.

Только после 150 сочетаний мы получили нормальный и вполне прочный сосудистый условный рефлекс на звонок (см. рис. 1).

Расположение для всех кривых, приводимых в работе, одно и то же: I сверху — плетисмограмма, II — регистрация звонка, III — регистрация метронома 120 и света, IV — регистрация безусловного раздражения.

Выработка сосудистого условного рефлекса на метроном 120.

Первый условный рефлекс на метроном 120 получен на 5-м сочетании в виде небольшого понижения плетисмограммы при отставлении действия метронома 120 на 30 сек. от действия ледяной воды. Постоянный сосудистый условный рефлекс на метроном 120 выработался после 100 с лишним сочетаний (см. рис. 2).

Выработка сосудистого условного рефлекса на свет электрической лампочки в 16 свечей (свет обыкновенный).

Первый условный рефлекс на свет обыкновенный получен на 3-м сочетании, при отставлении на 30 сек., в виде небольшого понижения плетисмограммы.

Постоянные сосудистые условные рефлексy на свет обыкновенный мы имеем после 70 сочетаний (см. рис. 3).

Образование условных связей на метроном 120 и свет обыкновенный в основном носило тот же характер и шло с той же последовательностью, как и при выработке условного рефлекса на звонок.

У подопытного лица В-ва первый отчетливый условный рефлекс на звонок был получен на 17-м сочетании, а после 100 сочетаний выработался постоянный условный рефлекс на звонок. На метроном 120 у данного подопытного лица условный рефлекс был получен на 2-м сочетании.

У подопытного лица И-ва первый сосудистый условный рефлекс на звонок получен на 21-м сочетании. В дальнейших опытах идет углубление этого рефлекса.

Ход выработки сосудистых условных рефлексов и выводы, которые можно было сделать в отношении самого характера этих рефлексов, сводятся к следующему.

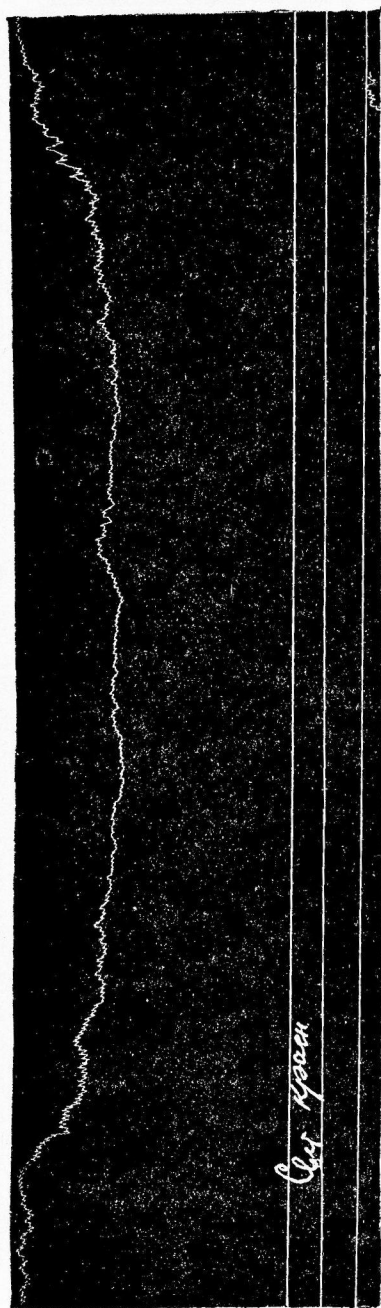


Рис. 4. Дифференцировка на свет красный. Опыт 76.

Первая сосудистая условная связь впервые вырабатывается с трудом, возникая на 10—20-м повторении, эта связь для своего укрепления требует довольно продолжительного промежутка времени и более 100 повторений, следующие же условные связи возникают сравнительно быстро на 3—5-м сочетании и укрепляются они значительно быстрее.

По своей величине образовавшиеся рефлексy бывают сравнительно невелики и только постепенно достигают величины безусловного раздражителя, при этом первое время наблюдаются значительные колебания в величине.

В начале выработки условные рефлексy легко тормозятся. Но зато, будучи хорошо упроченными, сосудистые условные рефлексy являются устойчивыми и прочными. Так условный рефлекс на звонок, будучи хорошо упроченным при обычных условиях опыта, мало колебался в величине и редко подвергался торможению. Прочность сосудистых условных рефлексов видна из следующего: после того как были получены нормальные условные ре-

флекс на подопытном лице X-ве, произошел перерыв в работе (летние каникулы) с 21/V по 17/IX—1926 г., т. е. почти в 4 месяца. На первом же опыте после перерыва мы имеем следующие данные: условный рефлекс на звонок в сочетании 179-м дает нам норму. Условные рефлексы на метроном 120 и свет обыкновенный, как более молодые, несколько уменьшились, но вполне ясно выражены. Дальше мы видим, что сосудистая реакция не прекращается с момента прекращения действия раздражителей, а еще продолжается некоторое время и после прекращения их действия.

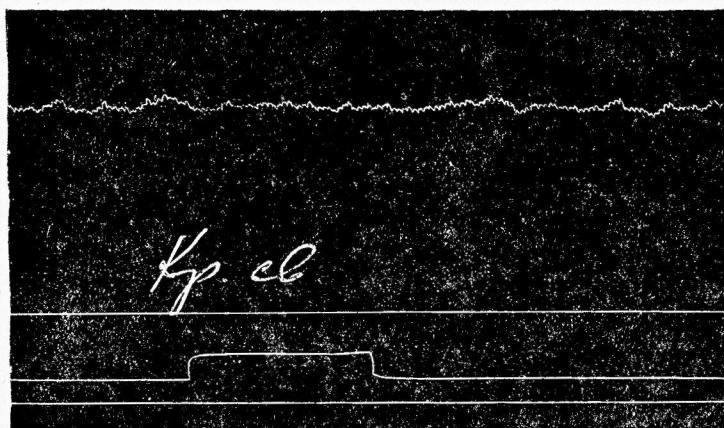


Рис. 5. Дифференцировка на свет красный. Опыт 123, повторение 42-ое.

Нормально упроченные условные рефлексы по силе и продолжительности своего влияния на сосудистую систему не только не уступают действию безусловного раздражителя, но значительно его превосходят, иногда же это влияние оказывается чрезвычайно сильным. В некоторых опытах мы имеем необыкновенно длительные и чрезвычайно глубокие понижения плетисмограммы. Иногда после окончания такого опыта от подопытного лица можно было слышать заявление, что у него «от действия звонка мороз по спине пробегал». Если исходить из этого субъективного ощущения, то мы можем сделать предположение, что в данных случаях сосудистая реакция от действия

звонка возникала не только в верхних конечностях, но она распространялась и захватывала ближайшие области туловища.

Ненормальное состояние организма также оказывало влияние на условные рефлексy. Например, опыт 51-й ставился, когда подопытное лицо X-в «чувствовал себя не вполне здоровым», и мы видели, что условные рефлексy значительно упали. В данном случае очевидно на деятельности больших полушарий сказывалось влияние внутренних патологических раздражений.

После того как был получен прочный нормальный сосудистый условный рефлекс на свет обыкновенный, было приступлено к выработке дифференцировки на красный свет.

Первые раздражения красным светом давали такое же понижение плетисмограммы, как и свет обыкновенный, иногда даже превосходя его по силе (см. рис. 4).

Это нам показывает, что в данном случае световой раздражитель не является еще специализированным, а возникает в обобщенной форме.

Повторяя раздражение обыкновенным светом и подкрепляя его безусловным раздражителем и на ряду с ним раздражая красным светом и оставляя его без подкрепления, мы получили постепенное уменьшение реакции на красный свет.

С колебанием в величине дифференцируемый агент сравнительно быстро доходит до нуля действия. Так из опытов 83-го и 84-го мы видим, что 7-е и 8-е повторения красного света уже не вызывают понижения плетисмограммы. Следовательно, красный свет как условный раздражитель сделался недействительным.

Но полученная нами дифференцировка еще неустойчива, так как на ряду с нулевыми реакциями мы имеем и положительные реакции в виде небольшого понижения плетисмограммы, которые не были вызваны какими-нибудь внешними раздражителями, а очевидно связаны с колебаниями нервного процесса в коре больших полушарий. После 42 повторений красного света мы получили прочную дифференцировку (см. рис. 5).

Следовательно, мы можем считать, что к этому времени условный рефлекс на свет обыкновенный стал специализированным. Мы знаем, что в основе процесса дифференциации лежит процесс внутреннего торможения.

В период выработки дифференцировочного торможения сосудистые условные рефлексy на все условные раздражители упали почти до нуля действия.

Подойти к объяснению данного явления мы можем, основываясь на данных опыта 86-го, где звонок, будучи примененным через 7 мин. после дифференцировочного раздражителя, понижения плетисмограммы почти не дает.

Таким образом перед нами выступает явление последовательного торможения, которое в данном случае сказывается не только на однородном условном агенте (свет обыкновенный), но и на разнородных, как звонок и метроном 120. Из дальнейших опытов мы видим, что условные рефлексy на звонок и метроном 120 сравнительно быстро восстанавливаются. Так в опыте 96-м мы имеем норму на звонок, в опыте 106-м норму на метроном 120 в мин. В то же время рефлекс на свет обыкновенный остается еще заторможенным. Восстановление условного рефлекса на свет происходит только в 118-м опыте. Таким образом последовательное торможение особенно сказывалось на однородном условном агенте.

Из этих опытов мы можем сделать заключения о ходе тормозного процесса в коре больших полушарий — очевидно с введением дифференцировочного агента тормозной процесс разлился не только по зрительной области, но, иррадируя по коре, он перешел и на слуховую область. С дальнейшими опытами и повторением дифференцировочного агента начинается процесс концентрации торможения: вначале освобождается слуховая область, а потом и зрительная с сосредоточением тормозного процесса в одном пункте коры.

Наконец мы знаем, что дифференцировочное торможение под влиянием посторонних раздражителей может растормозиться. Это например видно из опыта 127, во время которого в комнате экспериментатора присутствовало постороннее лицо, и мы видим, что дифференцировочный агент дает понижение плетисмограммы.

Следовательно, исходя из всего хода выработки дифференцировки, мы можем сказать, что условные агенты, возникая в обобщенной форме, постепенно отдифференцировываются, принимая специализированный характер.

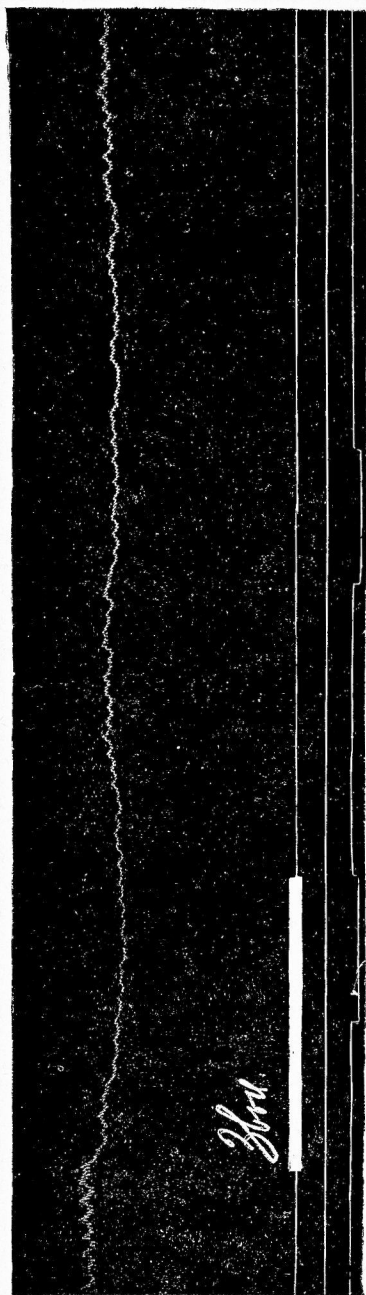


Рис. 6. Рефлекс на звонок после носки тяжести. Опыт 138.

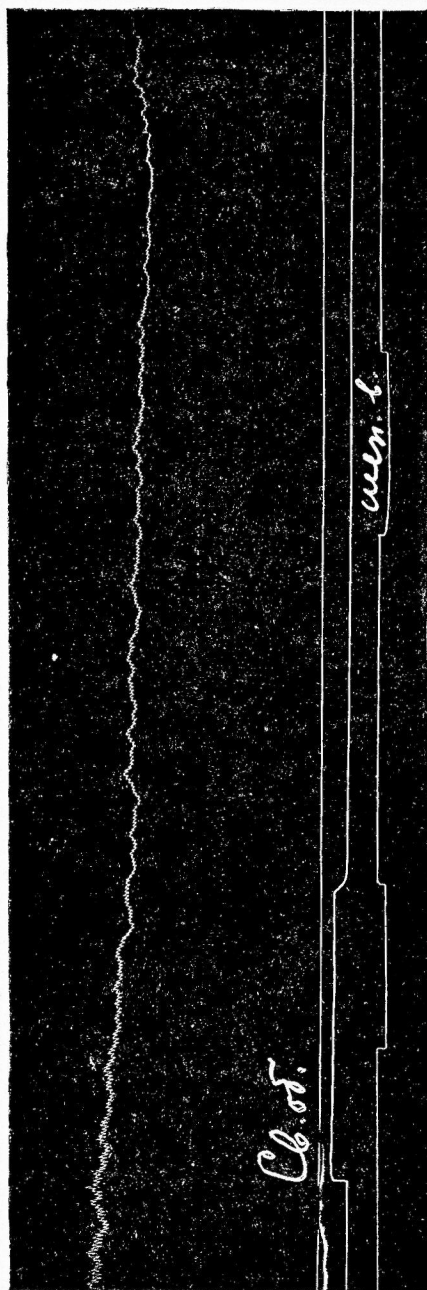


Рис. 7. Рефлекс на свет обыкновенный после носки тяжести. Опыт 138.

На основании всего вышеизложенного мы можем сделать следующий общий вывод: сосудистые условные связи человека в основном и главным подчиняются всем основным законам высшей нервной деятельности, доказанным акад. И. П. Павловым и его школой для нервных процессов, протекающих в коре больших полушарий у высших животных.

II.

Когда была получена система устойчивых условных связей на сосудистую реакцию, мы приступили к постановке опытов выяснения влияния мышечной и мозговой работы на сосудистые условные рефлексy.

Изучение утомления методом условных рефлексов впервые предложено проф. К. М. Быковым. Им и его сотрудниками был

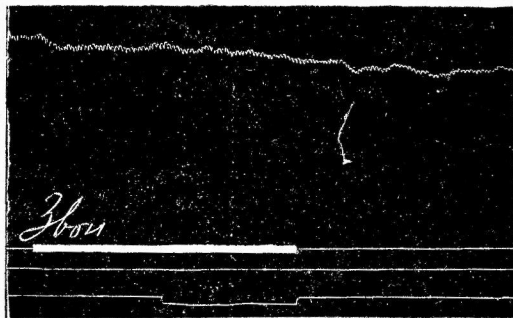


Рис. 9. Рефлекс на звонок после 8 час. мозговой работы. Опыт 139.

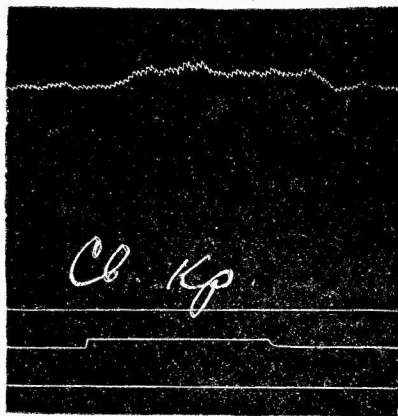


Рис. 8. Дифференцировка на свет красный после носки тяжести. Опыт 159.

поставлен целый ряд опытов на собаках, имевших условные связи. Эти опыты установили основные изменения, происходящие в деятельности коры головного мозга под влиянием мышечной работы. Кроме того проф. К. М. Быковым были поставлены опыты и на

исследование самого механизма данных изменений.

Над выяснением механизма изменений, происходящих в сосудистой системе под влиянием мышечной и умственной работы,

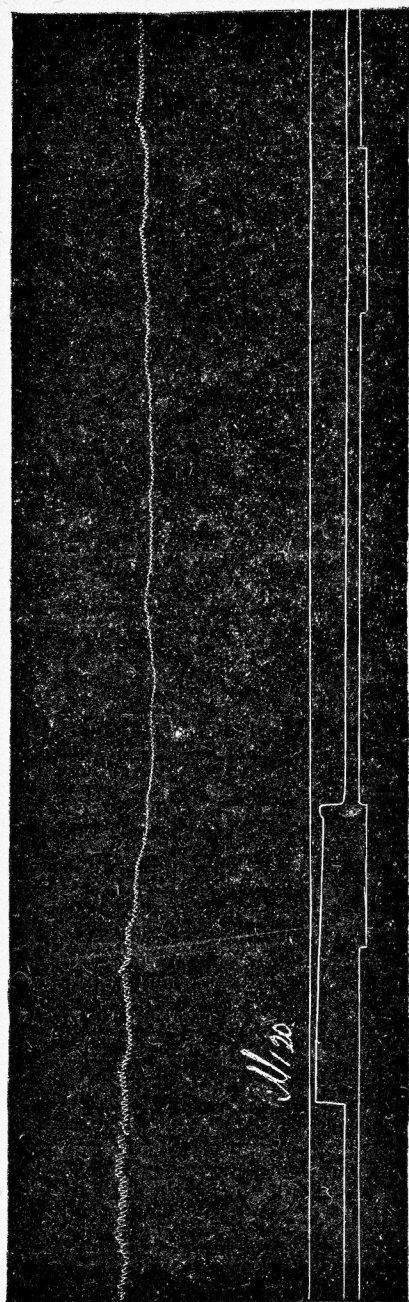


Рис. 10. Рефлекс на метроном после 8 час. мозговой работы. Опыт 139.

много работал Вебер и др. немецкие исследователи. Ими были установлены основные положения возникновения как положительной, так и отрицательной плетисмограммы, а также влияния различных видов труда на сосудистую систему.

Опыты Н. Кудрявцева и А. Нахинсона показали, что расширение или сужение кровеносных сосудов может происходить и вне всякой зависимости от центра, а при прямом действии на них утомляющих веществ.

Следовательно, та или иная плетисмограмма может быть получена не только в результате деятельности сосудодвигательного центра, но и местного действия утомляющих веществ, получившихся в крови в результате работы.

Исходя из этих данных, нам казалось уместным подойти к изучению данного вопроса с методом условных рефлексов. Данный метод дает нам возможность изучения влияния работы на сосудистую систему как от-

дельных органов, так и всего организма в целом, причем подопытное лицо может быть поставлено в нормальные условия работы. В то же время мы стоим в меньшей зависимости от индивидуального различия отдельных людей. Главное преимущество — что при данном методе мы имеем дело с сосудистой реакцией, обусловленной исключительно деятельностью коры головного мозга, что в данном случае исключена возможность получения той или другой плетисмограммы, вызванной местным влиянием утомляющих веществ на сосуды. Система же сосудистых условных связей является тем механизмом, при помощи

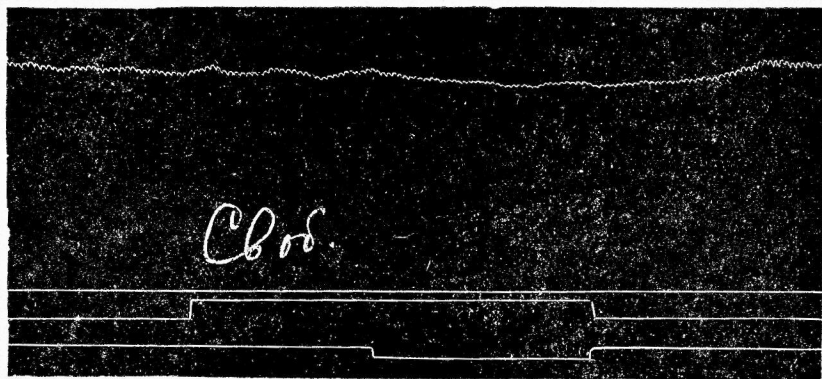


Рис. 11. Рефлекс на свет обыкновенный после 8 час. мозговой работы
Опыт 139.

которого мы можем вполне объективно выяснить роль коры головного мозга, как регулятора сосудистой системы, во время работы.

Наши опыты на выяснение влияния мышечной работы на сосудистые условные рефлексы велись в следующем виде: подопытное лицо носило тяжесть весом в 12 кг в течение 1 часа. Тяжесть укладывалась в мешок, который при помощи лямок одевался на плечи. По прекращении работы через 5 — 10 мин. начинался опыт. Данные опыты нам показали, что после мышечной работы происходит падение рефлексов на все условные раздражители, причем менее прочные рефлексy (свет обыкновенный) упали до нуля своего действия.

Дифференцировочный раздражитель дал извращенную реакцию. Плетисмограмма на действие красного света дает подъем кривой вверх, свидетельствующий о расширении сосудов конечности. Таким образом у нас получилась реакция обратная нормальной (см. рис. 6, 7 и 8).

Опыты на выяснение влияния мозговой работы на сосудистые условные рефлексы ставились в следующем виде: после продолжительных занятий подопытного лица (слушание лекций, проработка практических занятий, подготовка к экзаменам

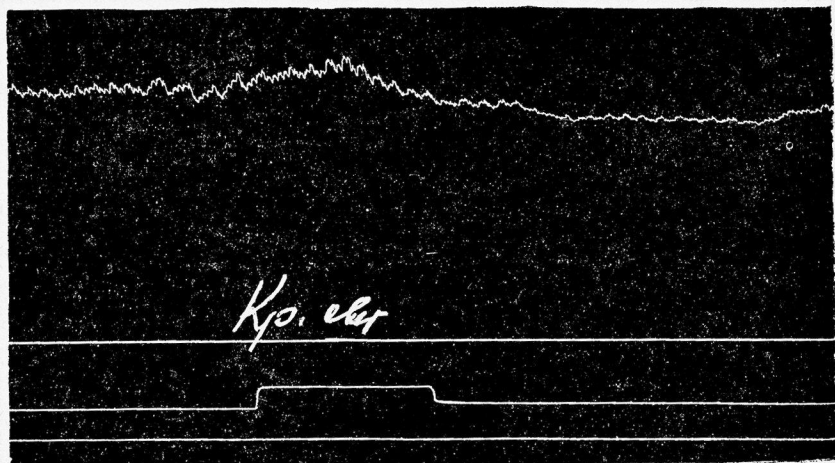


Рис. 12. Дифференцировка на свет красный. Опыт 93. После $2\frac{1}{2}$ час. мозговой работы.

в течение нескольких часов) над ним ставился опыт. Из плетисмограмм данных опытов мы можем видеть, что и после мозговой работы происходит также полное падение условных рефлексов, доходившее в некоторых опытах до нуля их действия на сосудистую реакцию. Дифференцировочный раздражитель вместо нормальной реакции дает обратную, в виде подъема кривой. (См. рис. 9, 10 и 11).

Те же самые изменения мы можем видеть и из предыдущих опытов.

Перед опытом 93-м подопытное лицо Х-в занимался подготовкой к экзамену в течение $2\frac{1}{2}$ час., а в опыте 94 — в те-

чение 4 час. Из плетисмограмм данных опытов мы можем видеть, что более продолжительная работа вызывает и большее извращение сосудистой реакции. (См. рис. 12 и 13.)

Падение условных рефлексов наблюдалось и в следующие 1—2 дня после дней работы. Так, в опыте 140-м условные раздражители дают очень небольшую сосудистую реакцию. При восстановлении сосудистых условных рефлексов более прочные рефлексy восстанавливаются быстрее. Так, условный рефлекс на звонок в опыте 141-м почти полностью восстановился, в то же время свет обыкновенный, будучи менее устойчивым условным раздражителем, в опыте 142 дает еще нулевую реакцию и восстановление его происходит значительно позднее. Дифференцировочный раздражитель давал нулевую реакцию.

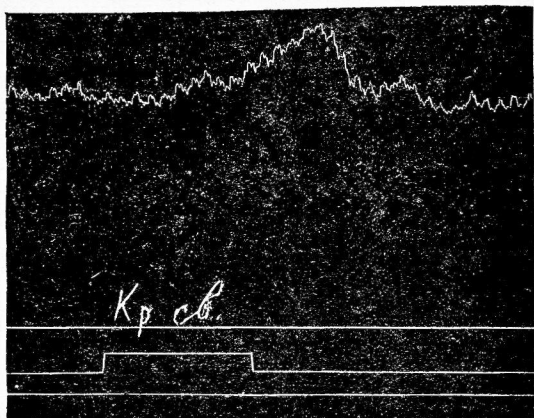


Рис. 13. Дифференцировка на свет красный.
Опыт 94. После 4 час. мозговой работы.

Подводя итог наших опытов, мы можем сказать, что влияние мышечной и мозговой работы на сосудистые условные рефлексy идет в одном и том же направлении, а именно в сторону их понижения, причем менее устойчивые условные рефлексy (свет обыкновенный) понижаются сильнее. Дифференцировочный раздражитель дает извращенную сосудистую реакцию. Более продолжительная работа вызывает и большее извращение реакции.

Восстанавливаются прежде всего более устойчивые условные рефлексy (звонок) и затем менее устойчивые (свет обыкновенный).

Подъем кривой вверх как при мышечной, так и при мозговой работе свидетельствует о том, что нормальная сосудистая реакция под влиянием тормозного процесса, развиваю-

щегося в коре больших полушарий, сменяется на обратную, в результате чего мы и получаем расширение сосудов конечностей.

Следовательно, извращение сосудистой реакции, происходящее при работе, обуславливается исключительно влиянием коры головного мозга. Очевидно процессы, развивающиеся в коре головного мозга под влиянием работы, действуют угнетающе на сосудодвигательный центр, чем и обуславливается расширение сосудов конечностей.

Данное извращение плетисмограммы объясняет и механизм получения отрицательной плетисмограммы Вебера, бывший до сих пор неясным. Исходя из предыдущего, мы можем объяснить извращение сосудистой реакции в опытах Вебера деятельностью коры головного мозга.

В заключение своей работы, я хочу принести глубокую благодарность проф. К. М. Быкову за предложенную мне тему и за то чрезвычайно внимательное и товарищеское отношение, которое я встретил с его стороны во время руководства моей работой.

(Поступила в Редакцию 16 января 1929 г.)

ЛИТЕРАТУРА.

1. Цитович. О так назыв. вазомоторных психо-рефлексах.—2. И. П. Павлов. Лекции о работе больших полушарий головного мозга.—3. К. М. Быков, Выржиковский, Александров. Влияние мышечной работы на деятельность коры головного мозга у собак. Труды Всесоюзного Съезда Физиологов. 1926.—4. Н. Н. Кудрявцев и А. Г. Нахисон. К вопросу о влиянии продуктов усталости на периферические сосуды. Врач. д., № 1—2, 1925.
-

DIE AUSBILDUNG VON BEDINGTEN GEFÄSSREFLEXEN UND DIE EINWIRKUNG AUF DIESELBEN VON MUSKEL- UND GE- HIRNARBEIT.

Von A. A. Rogow.

Aus dem physiologischen Laboratorium des Pädagogischen Instituts von
Hertzen in Leningrad.

Der Verfasser hat sich die Aufgabe gestellt bedingte Reflexe seitens der Gefäße auszubilden und die Einwirkung auf dieselben von Muskel- und Gehirnarbeit zu untersuchen. Dem Studium der bedingten vasomotorischen Reflexe sind nur wenige Arbeiten gewidmet (Zitowitsch, Zitowitsch u. Volkmann). Zur Ausbildung solcher Reflexe wurden für die bedingten Reflexe übliche Methoden angewandt.

Die Versuchsperson und der Experimentator befanden sich von einander isoliert in benachbarten Zimmern. Die Aufzeichnung der Schwankungen des Volumpulses geschah mit Hilfe eines Plethysmographen. Als unbedingter Reiz diente ein Temperaturagent (Eiswasser), bedingte Reize waren: elektrische Glocke, Metronom von 120 Schwingungen in 1 Min., elektrische Glühlampe, rote elektrische Glühlampe (Differenzierungsreiz).

Die ersten bedingten Reflexe entstehen bei der 10—20 Kombination und werden erst nach 100 Wiederholungen stabil. Die folgenden bedingten Reflexe entstehen verhältnismässig schnell und zwar bei der 3—5 Kombination und werden auch schneller stabil. Die stabil gewordenen bedingten Reflexe stehen an Intensität und Dauer ihrer Einwirkung auf das Gefäßsystem einem unbedingten Reize nicht nach, übertreffen ihn sogar bedeutend.

Bei der Ausarbeitung der Differenzierung wurde als Reiz nach Ausbildung eines stabilen bedingten Reflexes auf das Licht einer einfachen elektrischen Glühlampe — eine rote elektrische Glühlampe angewandt.

Eine dauerhafte Differenzierung wurde nach 42 Wiederholungen des roten Lichtes erzielt.

Die Versuche zur Aufklärung der Frage über die Wirkung von Muskularbeit wurden folgendermassen angestellt: die Versuchsperson trug im Laufe 1 Stunde eine Last von 12 kg Gewicht, wonach der Versuch angestellt wurde.

Diese Versuche haben nun gezeigt, dass, nach Vollbringung

einer Muskularbeit, eine Abschwächung der Reflexe auf alle bedingten Reize stattfindet, besonders nehmen an Stärke die weniger stabilen bedingten Reflexe ab. Der Differenzierungsreiz löst eine verkehrte Reaktion aus, was sich in einem Ansteigen der Kurve kundgibt.

Die Untersuchungen über die Wirkung von Gehirnarbeit auf die bedingten Gefäßreflexe wurden folgendermassen ausgeführt: nach dauernder geistiger Arbeit der Versuchsperson (Besuchen von Vorlesungen, Ausführen praktischer Arbeiten, Vorbereitung zu den Prüfungen u. s. w.) wurde der Versuch angestellt. Diese Versuche haben nun gezeigt, dass nach lange dauernder Gehirnarbeit ein Absturz der bedingten Reflexe stattfindet, in manchen Fällen bis zu ihrem völligen Verschwinden.

Der Differenzierungsreiz löst, an Stelle einer normalen, eine verkehrte Reaktion aus.

Auf Grund dieser Versuche können folgende Schlüsse gezogen werden.

1. Die Wirkung der Muskel- und Gehirnarbeit auf die bedingten Gefäßreflexe geschieht in einer und derselben Richtung, und zwar im Sinne ihrer Abschwächung.

2. Die Umkehrung der Gefäßreaktion bei Einwirkung eines Differenzierungsreizes wird durch Prozesse, welche in der Grosshirnrinde stattfinden, beansprucht.

МАТЕРИАЛЫ К ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЫ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА СОБАК.

И. С. Александров.

Из физиолог. лабор. Гос. педагогического ин-та им. Герцена.

Мышечная работа и ее влияние на организм изучается как с практической, так и с теоретической точек зрения; главный вопрос этой проблемы — утомление. С явлением утомления впервые встретился Галилей (1564 — 1642) при изучении механики человеческого тела, но после Галилея утомление продолжительное время не изучалось и лишь в первой половине XIX века физиологи столкнулись с ним при изучении сокращения изолированных мышц. С этого времени процесс утомления подвергается непрестанному и систематическому изучению.

Еще физиологи XIX в., сознавая недостатки изучения утомления на изолированных органах, стремились найти другие методы изучения, при которых работающий орган не был бы лишен своего нормального существования (Моссо).

По мнению Моссо ⁽¹⁾ утомление организма от мышечной работы вызывается в первую очередь утомлением центральной нервной системы. Вслед за Моссо аналогичные мысли были высказаны Крепелином, Мак-Дуголем (Mac-Douglol) ⁽²⁾ и позднее Вебером ⁽³⁾ и Ашером ⁽⁴⁾. Существует противоположный взгляд на очаг утомления. По этому воззрению утомление организма от мышечной работы связано утомлению периферической части нервной системы.

Впервые на химизм утомления обратил внимание Гельмгольц ⁽⁵⁾ в 1845 г., указав, что работающая мышца дает больше веществ, растворимых в спирту, чем веществ, растворимых в воде. Вскоре после этого факта Дю-Буа-Реймон ⁽⁶⁾ устанавливает кислую реакцию работающей мышцы. Таким

образом, наблюдения Гельмгольца, Дю-Буа-Реймона и опыта Ранке (7) с промывными солевыми растворами определили пути в каком направлении нужно искать причину утомления, и вскоре наука обогатилась большим количеством фактов о химизме утомления.

Целым рядом исследований открывается присутствие молочной кислоты в работающей мышце [Спиро (8), Моле-шотт (9), Баттистини (10) и Маркис (Marcise) (11)]. Молочной кислоте придали специфичность яда, вызывающего утомление (Ранке). Естественно, что дальнейшие опыты были направлены в сторону изучения процессов образования молочной кислоты в мышцах и на ее роль в работе мышцы, причем было установлено огромное значение молочной кислоты в работе мышц как промежуточного вещества в процессе обмена [Флетчер (12), Гопкинс (13)] и как источника мышечного сокращения [Бернштейн и Паули (14)]. Вместе с тем в ряде работ отвергается специфичность молочной кислоты в процессах утомления [Ли (Lee), Мунес (Munes), Бурридж (Burrig), 1910) (15)]. За последнее время снова появились работы, указывающие на огромное значение молочной кислоты в процессах утомления [Гилл (Hill), Мейергоф (16), Мендель, Энгель и Гольдшейдер (17), Кудрявцев и Журавлев (18)]. Кроме того, в связи с усиленной разработкой вопроса о влиянии ионов на физиологические процессы, создавалась ионная теория утомления [Левицкий (19)].

Итак, явление утомления далеко от своего разрешения как в отношении причин, вызывающих его, так и в понимании самого механизма утомления.

Учение об условных рефлексах (И. П. Павлов) обогатило физиологию центральной нервной системы строго объективным методом ее изучения. Мысль применения метода условных рефлексов для изучения изменений в деятельности центральной нервной системы в связи с мышечной работой принадлежит К. М. Быкову (20) и настоящая экспериментальная работа есть попытка осуществления этой мысли.¹

¹ В 1927 г. в этом журнале появилась работа д-ра К. Абуладзе на ту же тему из лаборатории проф. И. Беритова, в которой о докладе К. М. Быкова на Съезде физиологов в 1926 г. не упомянуто.

В нашу задачу входило экспериментально установить наличие такой зависимости и изучить, в каком направлении пойдут процессы в коре головного мозга при различной мышечной нагрузке. Попутно с этим в нашу задачу входило выяснить степень привыкания (тренировки) животного организма к мышечной работе. В литературе есть указания, что тренировка мышечной работы зависит от непосредственного участия центральной нервной системы [Мюллер⁽²¹⁾, Цунц⁽²²⁾, Вебер, Бейнбридж⁽²³⁾].

Опыты производились на двух собаках: одна из них по кличке «Джек», вторая — «Зита». У наших подопытных собак были выработаны условные рефлексы по методу Павлова на пищевом безусловном рефлексе, мясо — сухарный порошок. †

«Джек» — кобель черной масти, весом 18 кг, в станке стоит беспокойно, часто скулит, реагирует на малейшее изменение в обстановке, в станке не спит. Вне станка он реагирует на неожиданные для него раздражения или на сильное раздражение приседанием туловища к земле с поджатыми ушами и хвостом. Эту собаку по типу деятельности нервной системы относим к типу собак, имеющих преобладание тормозных процессов. У «Джека» были выработаны следующие условные рефлексы: на метроном — 120 ударов в 1 мин., на свет (вспыхивание перед мордой собаки электрической лампочки в 25 свечей), на кожно-механическое раздражение в верхней части бедра задней правой ноги (колодка), на свисток дифференцировка на метроном — 60 ударов в мин., условный тормоз (колодка + бульканье воды). Тормозные условные рефлексы быстро выработались и прочно держались на нуле.

Вторая собака «Зита» — самка, темножелтой масти, весом в 16 кг, в станке стоит спокойно, не дремлет. Условные рефлексы были следующие: метроном 120 ударов в мин., свет (тот же самый раздражитель, как и у «Джека»), колодка (то же самое, что и у «Джека»), дифференцировка на метроном — 60 ударов в 1 мин. Положительные условные рефлексы были постоянны, но дифференцировка редко давала 0. Эту собаку нужно отнести к возбудимым собакам.

После того как у собак были выработаны постоянные условные рефлексы, мы приступили к постановке опытов с мышечной рабо-

той по следующей методике: собаку запрягали в тележку и водили ее по манежу, смотря по задачам опыта, от одного круга до 30 кругов (30 кругов равны 5,5 км). Это расстояние собака проходила в течение 1 часа с постоянной скоростью: один круг 2 мин., что отмечалось секундомером. После езды собаку приводили в лабораторию, ставили в станок, давали ей воды и пускали раздражители по ранее выработанному порядку. От момента окончания езды до действия первого условного раздражителя обычно проходило 12 мин.

Первые опыты поставили на «Джеке» для изучения влияния на условные рефлексы окружающей обстановки, где происходила езда, и всех манипуляций, связанных с ездой. Ездили с тележкой по манежу один или два круга под ряд несколько дней. Результаты этих опытов изображены в табл. 1.

Норма взята средняя за неделю, величины условных рефлексов взяты за 30 сек., этот порядок сохранен во всех последующих опытах. Табл. 1 показывает, что езда в 1-й день при 2 кругах и все манипуляции, связанные с ездой, вызывают торможение условных рефлексов, что сказалось на уменьшении величины условных рефлексов и на углублении тормозных процессов (резкая отрицательная двигательная реакция, визг). Мы задались целью угасить это влияние обстановки, для чего ставили систематические опыты с ездой. Потребовалось 5 опытных дней, чтобы угасить агенты внешнего торможения и на 6-й и 7-й день поставили контрольные опыты, из которых видно (табл. 1), что условные рефлексы пришли к норме и, следовательно, агенты внешнего торможения для собаки стали индифферентными.

После этих предварительных опытов на следующий день ставили опыты с мышечной работой в 30 кругов. Опыты производились 3 дня под ряд, результаты их приведены в табл. 2. Эти опыты были повторены несколько раз и дали аналогичную картину, поэтому мы приводим данные из одной серии подобных опытов.

В 1-й день наблюдалось резкое падение условных рефлексов за исключением метронома, который дал норму, удлинение латентных периодов, углубление тормозных процессов (во время действия их собака визжит, лает, вырывается из лямок с отвер-

нутой мордой от того места, откуда подается кормушка. Такое буйное поведение собаки продолжалось еще долго после прекращения действия тормозных раздражителей). На 3-й день езды все условные рефлексы резко пали и параллельно этому увеличились латентные периоды и еще резче углубились тормозные процессы.

ТАБЛИЦА 1.

Раздражители	Норма	1 день— 2 круга	6 день— 1 круг	7 день— 1 круг
M_{120}^1	60 ⁷	48	52	64
Кол. ²	34	29	30	29
Св. ⁶	32	22	28	27
M_{60}^3	0	0	0	0
Свист. ⁴	52	33	46	50
К. + Б. ⁵	0	0	0	0
Св. ⁶	18	0	35	25

Последующие опыты ставили без езды с целью изучения восстановления нормальной деятельности коры. Эти опыты дали интересный материал, указывающий, что мышечная работа вызывает резкое нарушение в деятельности коры головного мозга не только в день работы, но это нарушение оставляет глубокий след в коре и на последующие дни.

Нам потребовалось 6 дней, чтобы восстановить условные рефлексы. В период восстановления условных рефлексов было отмечено, что они не в одинаковой степени приходят к норме. Так условные рефлексы из слухового анализатора приходят

¹ M_{120} — метроном 120 ударов в мин.

² Кол. — кололка.

³ M_{60} — метроном 60 ударов в мин. (дифференцировка).

⁴ Свист. — свисток.

⁵ К. + Б. — кололка и бульканье воды (условный тормоз).

⁶ Св. — свет.

⁷ Число делений по шкале манометра (5 делений равняются одной капле слюны).

быстрее к норме, чем условные рефлексy из кожного анализатора. Нужно отметить в этот период растормаживание тормозных раздражителей.

ТАБЛИЦА 2.

Раздражители	Мышеч. работа в 30 кругов			После езды		
	1 день	2 день	3 день	1 день	4 день	6 день
M ₁₂₀	60	51	7	30	63	55
Кол.	10	26	12	13	Совпад.	35
Св.	4	28	3	2	37	34
M ₆₀	0	0	0	0	0	0
Свист.	28	35	35	22	50	50
К. + Б.	0	0	0	19	0	0
Св.	21	13	2	0	16	30

Итак, мышечная работа вызывает резкое понижение возбудимости коры головного мозга; эти изменения не в одинаковой степени отражаются на различных участках коры. Пока трудно говорить о последовательности выпадения анализаторов из сферы действия, так как этот вопрос требует специальных исследований, в наших опытах больше всего страдает кожный анализатор.

Вторая часть наших работ состоит в изучении тренировки организма к мышечной работе.

Опыты производили следующим образом: собака возила тележку на определенную дистанцию и ежедневно мышечная нагрузка увеличивалась прибавлением 1 или 2 кругов. Таким образом, доводили мышечную работу до такой степени, при которой уже наблюдалось резкое падение условных рефлексов. Тогда прекращали езду, восстанавливали условные рефлексy до нормы и снова проделывали серию опытов в том же порядке.

Как в первой части нашей работы нам приходилось ощупью искать пределы мышечной нагрузки, при которых наступало заметное изменение в условно-рефлекторной деятельности, точно также и во второй части работы приходилось эмпирически

искать пределы мышечной нагрузки, не вызывающей утомления. Здесь нам помог случай, который вначале ввел нас в недоумение. Дело в том, что первые опыты с привыканием мы ставили на собаке «Зите», которая еще не была приучена к самой езде с тележкой и к той обстановке, где происходила езда, так как опыты с «Джеком» показали на необходимость предварительно приучить собаку к самой езде, чтобы избежать влияния внешнего торможения. С этой целью запрягли «Зиту» в тележку и проехали один круг, после чего собаку поставили в станок. Опыт показал (табл. 3), что процедура запряжки и езда в один круг не вызывают внешнего торможения, так как условные рефлексы остались в норме противоположно собаке «Джек», у которой в 1-й же день приучивания к езде понизились условные рефлексы и потребовалось 5 дней, чтобы угасить агенты внешнего торможения. Противоположные опытные данные объясняются типами нервных систем наших подопытных собак: «Зита» имеет нервную систему с преобладанием возбуждения, а «Джек» с преобладанием торможения. Эта противоположность в опытных данных еще резко выявилась при последующих опытах и тем самым дала нам возможность подметить одну особенность, наблюдаемую при мышечной работе.

При последующих опытах мы заметили резкое повышение условных рефлексов из всех анализаторов и растормаживание дифференцировки, особенно отчетливо это проявилось на 4-й и 5-й день езды (табл. 3, I цикл) от 5 и 6 кругов. С 9 кругов (7-й день езды) повышение начинает спадать, а на 8-й день оно сменяется падением условных рефлексов.

Первый цикл езды на «Зите» дал нам в руки опытный материал, показывающий, в каком направлении протекают процессы в коре головного мозга при минимальной мышечной работе. Во втором цикле начали езду с 5 кругов и довели до 12 на протяжении 5 дней (табл. 3, II цикл). Общая картина I цикла повторяется — повышение возбудимости при небольшой мышечной работе и по мере дальнейшей все увеличивающейся нагрузки эта повышенная возбудимость исчезает, сменяясь падением условных рефлексов, причем время, когда начинаются процессы повышения и понижения возбудимости во II и III циклах, передвинулось в сторону наибольшей мышеч-

ТАБЛИЦА 3.

Раздражители	Норма	Е з д а		Раздражи- тели	Е з д а					1 день после езды	
		1 день— 1 круг	2 день— 1 круг		3 день— 1 круг	4 день— 5 круг.	5 день— 6 круг.	6 день— 7 круг.	7 день— 9 круг.	8 день— 11 круг.	
I цикл езды	M ₁₂₀ . . .	48	75	M ₁₂₀ . . .	74	87	84	76	60	50	73
	M ₁₂₀ . . .	41	74	M ₁₂₀ . . .	54	83	84	88	53	35	62
	Кол. . . .	25	26	Кол. . . .	42	53	53	50	40	15	39
	M ₆₀ . . .	0	0	Св. . . .	34	54	49	48	48	3	32
	Св. . . .	14	20	M ₆₀ . . .	5	10	6	7	10	7	7
	M ₁₂₀ . . .	38	36	Сз. . . .	29	42	32	25	16	15	13
				M ₁₂₀ . . .	38	67	62	48	47	36	45
Раздражители	Норма	Е з д а ¹					После езды			3 день	
		1 день— 5 круг.	2 день— 6 круг.	3 день— 7 круг.	4 день— 9 круг.	5 день— 11 круг.	1 день	2 день	3 день		
II цикл езды	M ₁₂₀ . . .	50	52	73	80	60	83	40	62	50	
	M ₁₂₀ . . .	50	45	67	68	70	94	40	68	54	
	Кол. . . .	21	20	38	45	29	36	20	22	22	
	Св. . . .	25	32	34	43	36	40	15	18	3	
	M ₆₀ . . .	10	8	7	9	20	22	7	3	3	
	Св. . . .	21	30	25	37	20	18	17	18	14	
	M ₁₂₀ . . .	48	58	60	66	61	53	30	38	32	

¹ В этом опыте пауза от конца езды до 1-го условного раздражителя удлинена на 35 мин. вследствие порчи воздушн. передачи.

ной нагрузки. По этим пределам можно судить о степени привыкания организма собаки к мышечной работе. Нужно отметить две детали в опытах II цикла: на 4-й день езды, по причине, указанной в табл. 3, пауза была удлинена на 35 минут от конца езды до начала действия первого условного раздражителя (нормальная пауза 12 минут) и вследствие этого мы не наблюдали повышения условных рефлексов. Этот случай показывает, что возбудимость коры, вызванная ездой, быстро исчезает, в то время как понижение возбудимости коры держится на протяжении нескольких дней после езды. С этой целью была прекращена езда после 11 кругов (5-й день езды), чтобы показать, что наблюдаемое повышение возбудимости именно зависит от езды и что она не оставляет следа в коре на следующий день (табл. 3, II цикл, 1-й день после езды).

Третий цикл езды начали на 35-й день после II цикла, опыты начали с 8 кругов и довели до 21 круга на протяжении 7 дней. Результаты опытов сведены в табл. 4.

ТАБЛИЦА 4.

Раздра- жители		Норма	Е з д а							После езды	
			1 день— 8 круг.	2 день— 10 круг.	3 день— 12 круг.	4 день— 14 круг.	5 день— 16 круг.	6 день— 18 круг.	7 день— 20 круг.	1 день	2 день
III цикл езды	M ₁₂₀	58	88	63	82	75	58	43	31	43	53
	M ₁₂₀	58	73	78	78	83	60	30	45	32	36
	Кол.	29	32	50	62	56	20	10	10	12	24
	Св.	30	29	20	40	38		7	9	8	17
	M ₆₀	2	7	15	9	10	2	0	0	3	4
	Св.	24	22	35	32	29	3	4	0	0	10
	M ₁₂₀	50	55	35	54	60	27	26	35	10	37

Аналогичные опыты были поставлены на другой собаке «Джек», результаты которых сведены в табл. 5.

В I цикле опытов езду начали с 6 кругов и довели ее до 12 кругов на протяжении 4 дней. С 1-го же дня заметили

повышение возбудимости коры, и это возбуждение на 4-й день езды сменилось понижением возбудимости. Спустя 8 дней после I цикла езды начали II цикл опытов. Езду начали с 6 кругов и довели ее до 22 кругов на протяжении 8 дней. Во втором цикле езды есть повышение условных рефлексов, но оно гораздо менее выражено, чем это было в I цикле опытов. Это же явление наблюдалось в опытах с «Зитой», например, в I цикле (табл. 3) езды повышение условных рефлексов гораздо больше и ярче, нежели в III цикле (табл. 4).

Итак, опыты на «Джеке» подтверждают общую картину опытов на «Зите», а именно: небольшая мышечная работа возбуждает кору головного мозга, это возбуждение проходит по мере дальнейшей все увеличивающейся мышечной работы и наконец сменяется противоположным процессом — понижением возбудимости. Пределы, с которых наблюдается повышение и понижение возбудимости, по мере работы передвигаются, что указывает на их фазовое развитие, и в результате организм собаки работает с большей производительностью. В этом приспособлении, очевидно, и заключается тренировка нервной системы.

Нужно отметить разницу в опытах «Джека» с опытами «Зиты»: у последней собаки при езде наблюдается гораздо ярче возбудимость, нежели у «Джека», что вполне объяснимо противоположностью их типов нервной системы. С обеими собаками был проделан 3 цикла опытов, причем повышение возбудимости коры обнаружилось при несколько большей нагрузке, чем во II цикле. Точно также и тормозящее влияние мышечной работы наступило поздней. Очевидно, наблюдаемое явление вполне закономерно и постоянно для разных типов, с поправкой, конечно, на лабильность основных процессов коры у того или другого типа нервной системы.

Таким образом наши наблюдения подтверждают ранее известные в литературе факты о повышении возбудимости коры головного мозга (психомоторного центра). Моссо и Крепэлин заметили увеличение длины эргограммы от легкой прогулки, а Сеченов⁽²⁴⁾ и Иотейко наблюдали повышение работоспособности левой руки при работе правой руки.

Иотейко⁽²⁵⁾ всех подопытных лиц разделяет на 2 типа: первый тип, дающий повышение работоспособности левой руки

ТАБЛИЦА 5.

Раздражители		Норма	Е з д а				После езды		
			1 день— 6 круг.	2 день— 8 круг.	3 день— 10 круг.	4 день— 12 круг.	1 день	2 день	3 день
I цикл езды	M ₁₂₀ . . .	50	82	70	50	21	0	47	57
	Свист. . .	38	80	46	55	10	17	24	44
	Кол. . .	48	57	60	38	0	9	27	30
	M ₆₀ . . .	0	6	7	0	0	0	0	2
	Свист. . .	54	45	51	20	0	Совпад.	12	47
	Свет. . .	32	50	25	8	0	9	0	25
	M ₁₂₀ . . .	38	54	58	35	6	4	Совпад.	47

Раздражители		Норма	Е з д а								После езды			
			1 день— 6 круг.	2 день— 8 круг.	3 день— 10 круг.	4 день— 12 круг.	5 день— 14 круг.	6 день— 16 круг.	7 день— 18 круг.	8 день— 21 круг.	1 день	2 день	3 день	5 день
II цикл езды	M ₁₂₀ . . .	40	37	43	48	56	65	32	36	30	11	11	33	45
	Свист. . .	35	31	65	46	35	21	8	25	18	0	28	18	24
	Кол. . .	25	30	40	35	20	11	27	23	17	0	32	13	27
	M ₆₀ . . .	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	2	6
	Свист. . .	30	17	34	20	26	11	27	10	3	Совпад.	Совпад.	Совпад.	Совпад.
	Свет. . .	20	13	10	5	16	7	3	16	2	»	»	»	22
	M ₁₂₀ . . .	32	22	31	23	24	26	10	30	8	27	»	»	7

при работе правой руки, динамогенный; второй тип — тормозящий, не дающий повышения работоспособности.

Наши опыты расширяют рамки прежних наблюдений и указывают, что повышение возбудимости коры не ограничивается только повышением возбудимости психомоторного центра, но оно захватывает всю кору головного мозга. Вероятно, очаг повышения и понижения возбуждения находится в двигательном анализаторе, а отсюда процессы иррадиируют по всем участкам коры и тем самым вызывают понижение или повышение условных рефлексов из других анализаторов в зависимости от интенсивности мышечной работы.

Нервная система предохраняет организм от утомления понижением возбудимости коры головного мозга и тем самым ослабляются и прекращаются нервные импульсы, идущие к работающим органам. При мышечной работе таким сигнализатором является двигательный анализатор, который первый выпадает из сферы действия.

При дальнейшей же работе, переходя эту границу, организм будет утомляться и тем самым будет вызывать патологические явления в нем. Нам кажется правильно, как это делает проф. Б. И. Словцов ⁽²⁶⁾, разделить утомление на нормальное физиологическое и ненормальное патологическое.

Нормальное физиологическое утомление есть защитная реакция, которая у высших животных регулируется центральной нервной системой, и предохраняет организм от истощения.

Первым толчком, действующим на центральную нервную систему, вероятно являются продукты распада и, несомненно, здесь же большую роль играют и колебания изоионии крови и других жидкостей организма.

Третья часть нашей работы и составляет попытку изучения действия молочной кислоты и молочнокислого натрия на кору головного мозга. Опыты производились на 2 вышеописанных собаках по следующей методике.

Предварительно приучали собаку к тому столу, где должны производить инъекцию, и к той позе, при которой производили инъекцию. Собаки быстро привыкали к тем манипуляциям, которые производились над ними. Далее, делали ланцетом надрез кожи в левом паху для обнаружения вены и на

следующий день вводили в вену при помощи шприца физиологический раствор для контроля. После этого на другой день или через день вводили исследуемые вещества таким же способом, как и физиологический раствор.

ТАБЛИЦА 6.

Раздражители	Норма усл. рефлекс. в делен. шкалы	Вливание физиолог. раствора	Вливание молочной к-ты	После инъекции	
				1 день	2 день
Метроном.	38	49	7	0	34
Колодка .	26	22	2	0	15
Свет . .	19	18	3	0	17

Результаты опытов на «Зите» приведены в табл. 6 и 7, аналогичные данные были получены и на «Джеке». Норма взята средняя за неделю до вливания физиологического раствора.

ТАБЛИЦА 7.

Раздражители	Норма	Вливание физиолог. раствора	Вливание физиолог. раствора	Вливание молочно-кислого натрия	После инъекции	
					1 день	2 день
Метроном . .	55	41	54	11	9	41
Колодка . . .	29	16	31	8	0	25

Вливали 15 см³ 5% раствора молочной кислоты. Результаты этих опытов приведены в табл. 6. Аналогичные опыты производили с вливанием молочнокислого натрия 10 см³ 10% раствора. Результаты приведены в табл. 7.

Действие молочной кислоты и молочнокислого натрия вызывает понижение возбудимости коры головного мозга и это понижение продолжает оставаться на своем первоначальном уровне

на другой день после инъекции, и только на 3-й день после инъекции условные рефлексы приходят к норме.

Характер падения условных рефлексов при инъекции указанных веществ сходен с характером падения их при мышечной работе. Тем не менее мы должны здесь оговориться относительно выводов об изменении в течение условных рефлексов на другой день после вливания, так как за сутки молочная кислота, введенная в кровь, выделилась, а между тем возбудимость коры имеет тенденцию к падению. Поэтому мы воздерживаемся делать какие-либо предположения о механизме понижения возбудимости коры на другой день после инъекции.

После предварительных опытов с вливанием химических веществ нами было обращено внимание на методику вливания, но пока нам не удалось это дело довести до осязательных результатов.

Выводы.

1. Метод условных рефлексов вполне применим для изучения влияния мышечной работы на кору головного мозга. Перед опытами необходимо приучить подопытных животных к езде и ко всем манипуляциям, связанным с ездой, чтобы указанные моменты не влияли на условные рефлексы, как агенты внешнего торможения.

2. Мышечная работа на протяжении 1 часа (30 кругов плюс вес тележки в 24 кг) вызывает резкое понижение возбудимости коры головного мозга и углубление тормозных процессов.

3. Понижение возбудимости коры проявляется не только непосредственно после мышечной работы, но оно проявляется на протяжении нескольких дней после дневной работы. Чем интенсивнее и продолжительнее мышечная работа, тем труднее условные рефлексы восстанавливаются.

4. Мышечная работа не в одинаковой степени отражается на различных участках коры: кожный анализатор выпадает из сферы действия быстрее, чем слуховой и зрительный анализаторы, и он же позднее приходит к норме в период восстановления условных рефлексов.

5. В период восстановления условных рефлексов наблюдается растормаживание тормозных процессов.

6. Минимальная мышечная работа вызывает повышение возбудимости коры и растормаживание тормозных процессов. У возбудимых собак это явление сказывается резче, чем у тормозных.

7. В повторных опытах повышение возбудимости наблюдается при большей мышечной работе и само повышение при этом постепенно сглаживается.

8. Влияние мышечной работы на кору головного мозга проходит через 2 фазы: I фаза — повышение возбудимости; II фаза — понижение возбудимости.

9. С повторением опытов проявление фаз наблюдается при большей мышечной работе и пределы проявления фаз передвигаются в сторону наибольшей мышечной нагрузки, не вызывающей симптомов утомления. В этом, очевидно, и заключается тренировка нервной системы.

10. Молочная кислота и молочнокислый натрий (вышеуказанной концентрации) понижают возбудимость коры головного мозга. Характер падения условных рефлексов аналогичен с характером падения их при мышечной работе.

В заключение выражаю благодарность проф. К. М. Быкову за предложенную тему и за руководство во время выполнения работы.

(Поступила в Редакцию 7 марта 1929 г.)

ЛИТЕРАТУРА.

1. А. Моссо. Усталость. СПб, 1893. — 2. Цитировано по Бейнбридж. Физиология мышечной деятельности. Ленинград, 1927. — 3. E. Weber. Arch. f. Anatomie u. Phys. Phys. Abt., 1914. — 4. L. Acher. Pflügers Archiv. Bd. 194. — 5, 6, 7. Цитировано по Моссо. Усталость. — 8, 9, 10, 11, 14, 15. Цитировано по В. А. Левицкому. Проблема утомляемости. «Гигиена труда», 1926. — 12, 13 и 16. О. Мейергоф. Химическая динамика жизненных явлений. — 17. В. Mendel, W. Engel und I. Goldscheider. Klin. Wschr. № 6, 1925. — 18. Н. Н. Кудрявцев и И. Н. Журавлев Врач. дело, № 5, 1924. — 19 и 25. В. А. Левицкий. Умственный труд и утомляемость. — 27. К. М. Быков, С. И. Вyrжиковский и И. С. Александров. Труды II съезда физио-

логов, 1926. — 21. Цитировано по А. А. Ухтомскому. Физиология двигательного аппарата. — 22 и 23. Бейнбридж. Физиология мышечной деятельности. — 24. И. М. Сеченов. К вопросу о влиянии раздражения чувствующих нервов на мышечную работу человека. Собрание соч. т. I, Москва, 1907. — 26. Б. И. Слобцов. Физиология труда, 1925.

BEITRÄGE ZUM STUDIUM DER EINWIRKUNG DER MUSKEL-ARBEIT AUF DIE TÄTIGKEIT DER GROSSHIRNRINDE DES HUNDES.

Von *I. S. Alexandrow.*

Aus dem physiologischen Laboratorium des Staatlichen Pädagogischen Instituts von Herten.

Für die Versuche dienten 2 Hunde, bei welchen nach der Methode von Pawlow bedingte Reflexe mit Hilfe eines unbedingten Nahrungsreflexes ausgearbeitet waren. Auf Grund der Versuchsergebnisse können folgende Schlüsse gezogen werden.

1. Die Methode der bedingten Reflexe ist für das Studium der Einwirkung der Muskulararbeit auf die Grosshirnrinde vollkommen geeignet. Vor Beginn der Versuche müssen die Versuchstiere zum Schleppen eines Wagens und diesbezüglichen Manipulationen angewöhnt werden, damit die genannten Momente als äussere hemmende Agentien auf die bedingten Reflexe nicht einwirken können.

2. Die Muskulararbeit beim Schleppen eines Wagens von 24 kg Gewicht auf eine Strecke von 5,5 km im Laufe 1 Stunde ruft eine starke Abnahme der Erregbarkeit der Grosshirnrinde und eine Vertiefung der Hemmungsprozesse hervor.

3. Die Abnahme der Erregbarkeit der Grosshirnrinde findet nicht nur unmittelbar nach der Muskulararbeit statt, sondern besteht im Laufe einiger Tage nach derselben. Je länger dauerte die Muskulararbeit und je grösser sie war, desto längere Zeit vergeht bis zur Wiederherstellung der normalen Tätigkeit der Rinde.

4. Die Muskulararbeit wirkt nicht in gleichem Masse auf verschiedene Regionen der Grosshirnrinde ein. Der Ausfall der Wirkung des Hautanalysators geschieht schneller als derjenige des Ohren- und Augenanalysators, auch kehrt er später zur Norm zurück bei der Wiederherstellung der bedingten Reflexe.

5. Während der Wiederherstellung der bedingten Reflexe, wird eine Enthemmung der Hemmungsprozesse beobachtet.

6. Eine minimale Muskularbeit steigert die Erregbarkeit der Grosshirnrinde und die Enthemmung der Hemmungsprozesse.

Bei erregbaren Hunden tritt diese Erscheinung schärfer hervor, als bei Hunden mit erhöhtem Hemmungstonus.

7. In wiederholten Versuchen wird die Steigerung der Erregbarkeit bei grösserer Muskularbeit beobachtet. Auch die Steigerung selbst wird allmählich weniger scharf.

8. Die Wirkung der Muskularbeit auf die Grosshirnrinde äussert sich in zwei Phasen: erste Phase — Steigerung der Erregbarkeit, zweite Phase — Abnahme der Erregbarkeit.

9. Bei Wiederholung der Versuche erscheinen diese Phasen erst nach grösserer Muskularbeit. Darin äussert sich wahrscheinlich das Training des Nervensystems.

10. Milchsäure (15 cm^3 einer 5% Lösung) und milchsaueres Natrium (10 cm^3 eine 10% Lösung) schwächen die Erregbarkeit der Grosshirnrinde ab. Der Charakter des Abfalls der bedingten Reflexe in diesem Falle ist analog demjenigen bei Muskularbeit.

К ФИЗИОЛОГИИ ПОВЕДЕНИЯ НА СЛОЖНЫЙ РАЗДРАЖИТЕЛЬ.

Сообщение I.

Индивидуальный рефлекс на два последующих раздражения, отличающиеся только интенсивностью.

И. Беритов и Ш. Топурия.

Из Физиологической лаборатории Тифлисского гос. университета.

I. Введение и методика.

Среди некоторых психологов господствует убеждение, что комплексный раздражитель действует как стимул к определенному акту поведения не своими составными частями, а отношением их между собой. Так например, если какой-либо раздражитель сначала производится слабо, а затем сейчас же сильно, то в таком комплексе стимулирующее действие принадлежит главным образом отношению между интенсивностями: слабый — сильный. Если выработался какой-либо акт поведения на такой комплекс, то возбудителем этого акта будет являться именно отношение между раздражениями, а не сами раздражения. В настоящее время пытаются это доказать на животных путем изучения их поведения [Колер (Köhler) (1), Узнадзе (2)]. Повидимому, главным основанием для такого утверждения служило то, что психологи не смогли изучаемые явления выяснить физиологически. Наоборот, явления получали сразу удовлетворительное объяснение, когда они становились на ту точку зрения, что абстракции вроде отношений двух интенсивностей могут сделаться самостоятельными реальными возбудителями внешних реакций.

Физиологу затруднительно стать на точку зрения психологов. Кроме того можно сомневаться в правильности физи-

ологического анализа явлений, производимого психологами. Поэтому мы решили предпринять специальные исследования по этому вопросу методом индивидуальных рефлексов, как это впервые сделал проф. Узнадзе.

Методика была обычная. Собака стоит в станке в лямках. Все раздражения производятся экспериментатором из другой комнаты. Движения собаки — двух лап и головы — регистрируются на кимографе. [Подробности методики см. в работах Беритова (3).]

Основным раздражением служил электрический ток, вызывающий оборонительное движение, которое благодаря тому, что собака привязана, выражалось главным образом в сгибании раздражаемой ноги. В качестве индивидуального сигнала служил комплекс звуковых раздражений: сначала слабый звук органной трубы (С-256 колеб.) с продолжительностью в 5 сек., затем перерыв 2—3 сек. и вновь тот же звук, но более интенсивный, с той же продолжительностью в 5 сек. Звук усиливался путем усиления тока воздуха в звучащий инструмент. Основное раздражение производилось спустя 5—15 сек. после звуков. Каждое повторение повторялось три раза друг за другом. Интервал между сочетаниями обычно равнялся 3—6 мин. Всего за день производилось 10—15 сочетаний, редко меньше или больше этого.

Работа велась на одной собаке «Джек». Она началась 27/III 1928 г. и закончилась 29/VI того же года. До этого на этой собаке была выполнена другая работа. У нее был уже довольно прочный совпадающий рефлекс на тот же звук, причем он вызывался как сильным, так и слабым звучанием.

2. Начальный период работы — образование последовательного рефлекса.

При первых сочетаниях индивидуальный рефлекс являлся чисто совпадающим. Он возникал как во время первого, так и второго звука. Но уже в первый день после 10 сочетаний рефлекс изменился: он не наступал во время первого звука или наступал с большим опозданием. Иной раз он получался в перерыве после первого звука, т. е. рефлекс являлся последовательным. Второй же звук давал по обычному совпадающий рефлекс. Но иногда рефлекс наступал после этого звука, т. е. на этот звук также наметился последовательный рефлекс. А в конце первого дня работы рефлекс наступал только после обоих звуков. На второй день продолжался тот же непостоянный характер рефлекторной реакции. Но все реже случалось наступление рефлекса во время первого звука или в интервале

после него. Мы в этот период работы не нашли ничего отличительного от того, что вообще наблюдается при образовании последовательного рефлекса на два следующих друг за другом раздражения [Беритов (⁴)]. Из этого периода работы приводим рис. 1. Здесь опыт А дает 30-е сочетание от начала

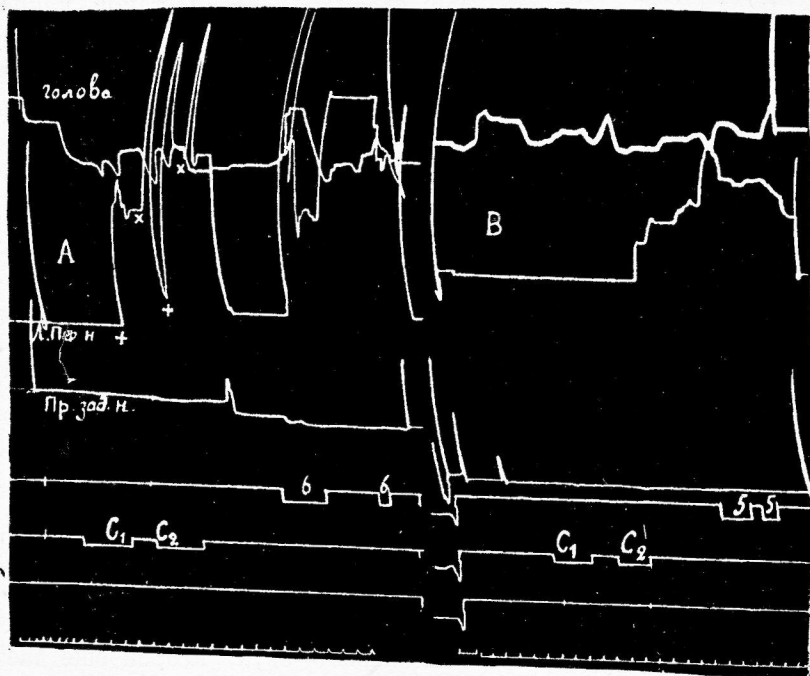


Рис. 1. 28/III. 1928. Второй день работы. Превращение совпадающего рефлекса в последовательный. В опыте А дано 30-е сочетание. На кривой + обозначает совпадающий рефлекс от первого и второго звука, а X — последовательный от них же. В опыте В дается 43-е сочетание.

О характере реакции см. в тексте.

Как на этом рисунке, так и на всех последующих верхняя кривая от головы. Она передает ориентировочную реакцию головы: опускание кривой вниз означает поворот головы вниз и направо, а поднятие — поворот головы вверх и налево. Средняя кривая записывает движение левой передней лапы, на которой образован индивидуальный рефлекс, а нижняя — правой задней лапы. Здесь поднятие кривой означает сгибание, а опускание — разгибание. Верхний сигнал отмечает электрическое раздражение левой задней ноги. Электроды наложены на стопе ниже голеностопного сустава с вентральной стороны. Цифры на сигнальной линии означают силу раздражения в сантиметрах расстояния индукционных катушек. Средний сигнал отмечает звуковое раздражение: C_1 — слабый звук, а C_2 — сильный звук. В самом низу иногда время в секундах.

работы: оборонительный рефлекс лапы наступает во время первого звука (слабый) и вновь возникает после него в интервале, с началом второго звука (сильный) этот последовательный рефлекс усиливается. В опыте В во время звуков нет рефлекса на лапах, он наступает после них.

На 3—6-й день характер реакции в общем такой, какой установился на 2-й день. Однако все чаще рефлекс отсутствует во время первого звука и в интервале после него. Рефлекс наступает главным образом во время второго звука и после него. Лишь с 6-го дня работы рефлекс наступает, по преимуществу, после второго звука.

Слабый и сильный звук в отдельности в начале работы давал совпадающие рефлексы. Но когда рефлекс на комплекс $C_1 - C_2$ стал давать последовательный рефлекс, тогда и компоненты производили последовательный рефлекс. При этом было замечено следующее: в один и тот же период работы последовательный рефлекс на C_1 был всегда более слаб, чем на C_2 и наступал через больший промежуток времени после звука, чем на C_2 . В некоторых случаях особенно спокойного состояния животного последовательный рефлекс на C_1 совершенно отсутствовал, в то время как на C_2 он наступал с большой интенсивностью. Далее, мы с самого начала заметили, что при многократном повторении первого слабого звука рефлекс угасал много скорее, чем при повторении второго сильного звука. После угасания рефлекса на первый звук, второй еще дает сильный рефлекс. При угасании же рефлекса на второй звук первый не дает рефлекса.

Означенные факты указывают нам, что с момента образования последовательного рефлекса каждый компонент вызывает рефлекс через собственные временные связи, что эти связи у второго компонента более сильные, чем у первого. И так как у них ответные двигательные корковые участки в коре больших полушарий являются общими, то поэтому утомление их при многократном повторении сильного звука ведет к угасанию более слабого рефлекса на C_1 , как это вообще бывает с однородными рефлексами. [См. по этому вопросу подробно в работах Беритова (3).]

Сравнительно с рефлексом на комплекс, рефлексы на ком-

поненты показывали характерное отличие: рефлекс на комплекс всегда был сильнее, затем очень часто — в то время как на компоненты рефлекс являлся последовательным, — на комплекс он начинался уже во время второго звука. Для примера приводим рис. 2. Запись произведена при спокойном состоянии животного: C_1 не дает рефлекторного движения, C_2 дает последовательный рефлекс, $C_1 - C_2$ производит сильный эффект, который начинается еще во время второго звука.

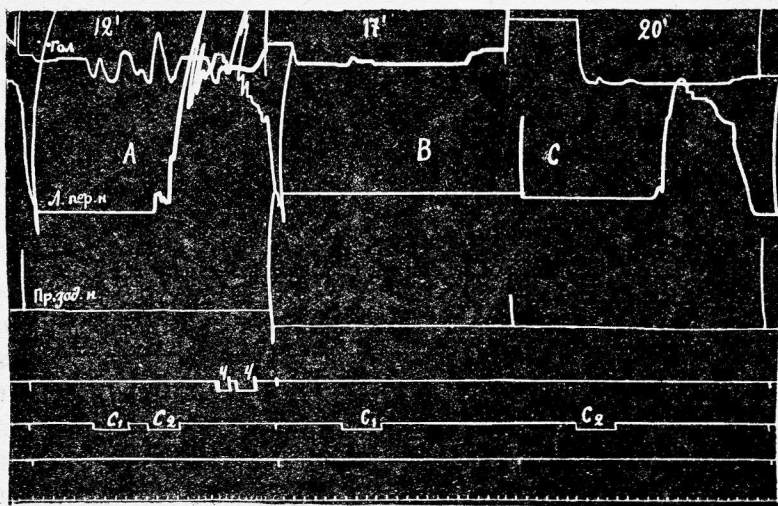


Рис. 2.

30/III. 1928. Четвертый день работы. Последовательный рефлекс в спокойном состоянии животного. В опыте А дается обычное сочетание. Сильный индивидуальный рефлекс наступает еще во время второго звука. В опыте В испытывается C_1 , который не дает эффекта, а в опыте С испытывается компонент C_2 . Он производит значительный эффект.

По приведенным фактам видно, что первый звук благоприятствует наступлению рефлекса на второй звук, и это происходит даже в том случае, если первый звук в отдельности не производит никакого рефлекса. Следовательно, мы здесь имеем такое же явление, как при образовании вообще последовательного рефлекса на два следующих друг за другом раздражения [(Беритов) (4)]. Отсюда мы заключаем, что между корковыми очагами обоих компонентов также образовались временные

связи, через которые должно осуществляться означенное благо-приятствование.

Путем экспериментального анализа образования последовательного рефлекса было установлено, что мы имеем дело с особенно сильным развитием обратных временных связей от корковых элементов, обычно возбуждаемых основным раздражением, к очагу индивидуального раздражения [(Беритов)⁽⁵⁾]. Благодаря этому возбуждение из очага индивидуального раздражения, приходя в ответные корковые очаги по поступательным связям, направляется отсюда не на периферию, а по обратным связям к очагу индивидуального раздражения. Это происходит согласно закону сопряженной иррадиации возбуждения, который говорит, что при наличии нескольких нервных путей возбуждение идет из его очага по данному пути тем сильнее, чем больше возбудимость этого пути и чем меньше возбудимость всех остальных путей. Физиологические основания этого закона были выяснены Беритовым⁽³⁾ в ряде статей. Из очага индивидуального раздражения возбуждение снова иррадирует по поступательным связям к ответным двигательным участкам и отсюда вновь переходит в обратные связи и т. д., пока не произойдет утомление тех или других связей. Обычно обратные связи утомляются скорее поступательных. От этого возбудимость и проводимость обратных связей падает в большей степени, чем в поступательных. Вследствие этого, согласно тому же закону сопряженной иррадиации, возбуждение из ответных очагов теперь сильнее пойдет на периферию и тем вызовет внешний эффект.

Далее было показано, что при образовании последовательного рефлекса на два следующих друг за другом раздражения мы имеем для каждого компонента, во-первых, свои временные связи к ответным корковым очагам с преимущественным развитием обратных временных связей и, во-вторых, временные связи между очагами, воспринимающими компоненты, с преимущественным развитием поступательных связей от первого компонента ко второму [(Беритов)⁽⁴⁾].

Мы теперь также изучили образование последовательного рефлекса на два последующих раздражения, сначала слабый, затем сильный звук. Эти два звука отличаются друг от друга

не просто количественно. Согласно резонаторной теории слуха под влиянием одного звука колеблется более или менее широкая поперечная зона базальной мембраны, и нужно думать, что чем сильнее звук, тем шире эта колеблющаяся зона. Кроме того нужно думать, что не всякое колебание этого резонаторного аппарата будет раздражать нервные элементы Кортиева органа, а только колебание достаточной интенсивности [Будде (Budde) ⁽⁶⁾ и др.]. Далее обертоны слабого и сильного звука не должны производить одинаковое физиологическое действие. Некоторые обертоны при слабом звучании вызовут такие слабые колебания базальной перепонки, что не будут в состоянии возбудить соответствующие воспринимающие элементы Кортиева органа. И действительно, прислушиваясь к нашим звукам, мы улавливали заметную разницу в самом характере — тембре звуков. По всему этому мы должны рассматривать два звука одного тона, но разной интенсивности, как два различных по качеству раздражения. Первый раздражитель во время сочетания отстоит от основного раздражения на больший промежуток времени, чем второй. Кроме того первый раздражитель является слабее второго. Эти обстоятельства имеют решающее значение в быстроте и в степени развития обратных связей. На первый звук обратные связи должны образовываться скорее, чем на второй, именно потому, что первый звук был более отдален от основного раздражения. Поэтому обратные связи сравнительно с поступательными на первый звук являются более развитыми, чем на второй. Но обратные связи на первый звук должны быть развиты слабее, чем на второй звук, ибо первый звук значительно слабее второго. Развитие обратных связей происходит тем сильнее, чем сильнее физиологическое действие индивидуализируемого раздражителя [Беритов ⁽³⁾].

Итак, превращение совпадающего рефлекс на комплекс и на компоненты в последовательный обязано своим происхождением преимущественному развитию обратных временных связей. А тот факт, что на слабый компонент последовательный рефлекс наступает позднее и является более слабым, чем на второй, обуславливается тем, что на первый звук обратные связи развились, сравнительно с поступательными, более сильно, чем

на второй звук. Этим же обстоятельством объясняется то явление, что в спокойном состоянии животного, когда возбудимость двигательных участков коры сравнительно низкая, слабый звук совершенно не давал эффекта. Возбуждение их настолько слабо, что оно, иррадируя по обратным связям, не в состоянии в такой мере распространиться на периферию, чтобы вызвать там эффект.

Мы можем дать несколько доказательств, что отсутствие периферического эффекта во время первого или второго звука или отсутствие последовательного рефлекса на первый звук обязано своим происхождением преимущественному развитию обратных связей.

1. Если звук C_1 или C_2 обычной продолжительности в 5 сек. не дает последовательного рефлекса, то более длительное применение звука вызывает совпадающий рефлекс, и тогда последовательный рефлекс по прекращении звука будет отсутствовать. Очевидно, при длительном применении звука обратные связи утомляются раньше поступательных, и рефлекс наступает во время звука. Характерно, что если по окончании звука применить другой звук C_2 и притом, как в обычном комплексе, спустя 2—3 сек., то и тогда не будет последовательного рефлекса. Это не может быть просто объяснено утомлением двигательных корковых участков, которые являются общими для временных связей обоих компонентов. Если бы было так, тогда рефлекс на звук C_2 , как более прочный, должен был наступить, хотя и в несколько ослабленной форме. Очевидно, при длительном звучании C_1 в деятельности находились временные связи на оба звука. Это должно быть обусловлено возбуждением временных связей обоих компонентов к двигательным участкам через временные связи, которые соединяют корковые очаги компонентов. Вследствие этого, при длительной деятельности, должны утомляться временные связи к двигательным участкам на оба звука. На рис. 3 дается иллюстрация этого явления, где звук продолжается 1 мин. Рефлекс опускания и поднятия лапы начался спустя 10 сек. от начала звука и продолжался во все время звука. После звука C_1 следует звук C_2 . Существующий рефлекс проходит еще во время звука C_2 , а по прекращении его нет

последовательного рефлекса. В этом опыте основное раздражение не производилось. В следующем опыте спустя 5 мин.

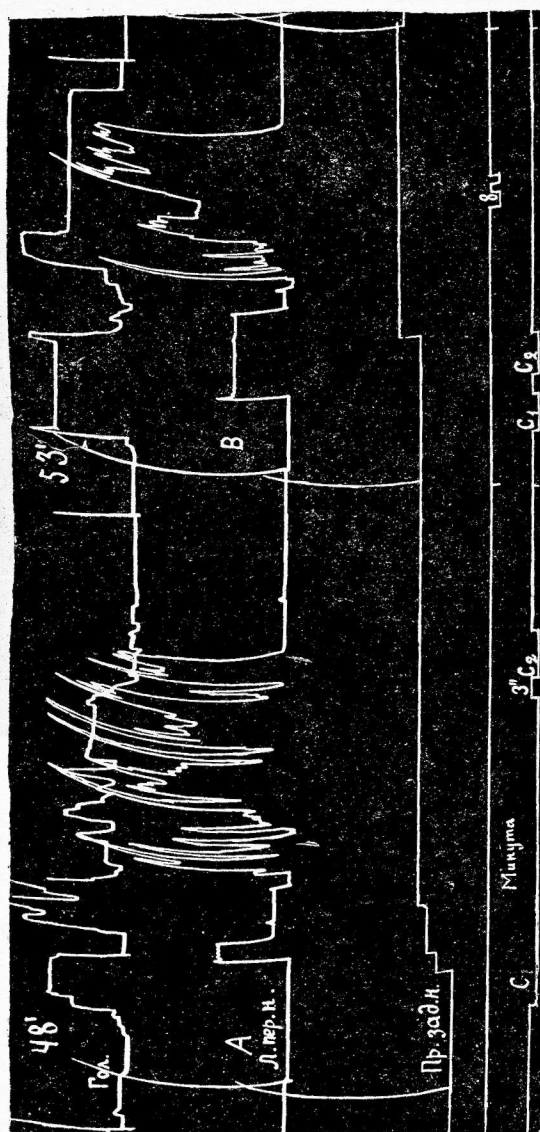


Рис. 3.

21/V. 1928. Превращение последовательного рефлекса в совпадающий от продолжения индивидуального раздражения. В опыте А сначала идет звук C_1 около одной минуты, а через обычный перерыв дается звук C_2 . В опыте В дается обычное сочетание. Объяснение в тексте.

производится обычное сочетание и после $C_1 - C_2$ наступает значительный последовательный рефлекс.

2. Если во время последовательного рефлекса от обычного комплекса повторить звук C_2 , то последовательный рефлекс прекращается во время звучания и вновь начинается после звучания. Это было замечено впервые на восьмой день опыта (см. рис. 4-а и б). Звук C_1 первоначально не оказывал такого влияния на существующий рефлекс. Но если он производился вскоре после обычного комплекса еще до наступления после-

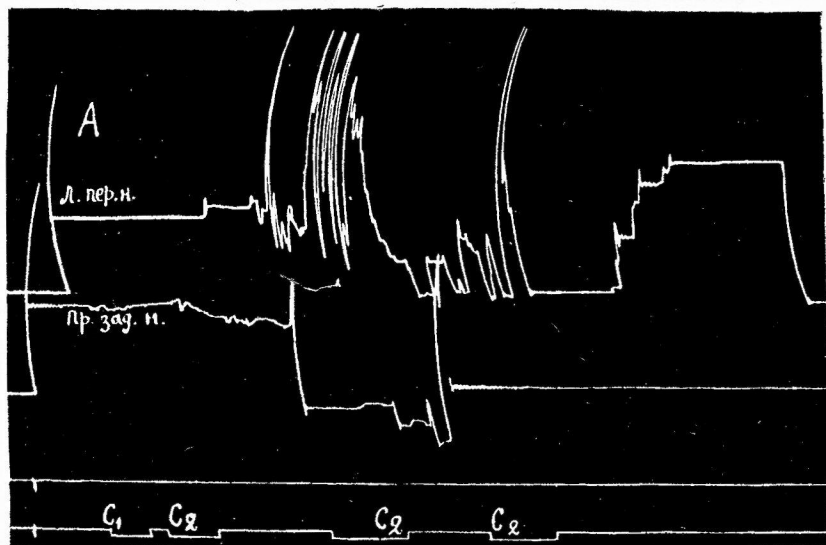


Рис. 4-а.

23/V 1928. Влияние компонентов C_1 и C_2 на последовательный рефлекс. В опыте А применяется C_2 два раза, и в обоих случаях прекратился последовательный рефлекс на лапах.

довательного рефлекса, последний не наступал. Это отрицательное действие звука C_1 наблюдалось в более поздний период работы сильнее, чем раньше (см. рис. 5).

3. Конечный период работы, когда компоненты и необычные комплексы не давали рефлекса.

В первый период работы последовательный рефлекс вызывался как компонентами, так и необычными комбинациями их, вроде повторения звука без изменения интенсивности: $C_1 — C_1$

или $C_2—C_2$, а также обратной комбинацией $C_2—C_1$. Но уже тогда было заметно, что в этих случаях рефлекс был слабее, а при повторении угасал быстрее, чем на обычный комплекс. С целью достигнуть быстрой дифференциации рефлекса мы прибегли к частому ежедневному повторению компонентов, конечно без сочетания с основным раздражением. Так за время всей работы звук C_1 применялся 132 раза, звук $C_2—115$ раз.

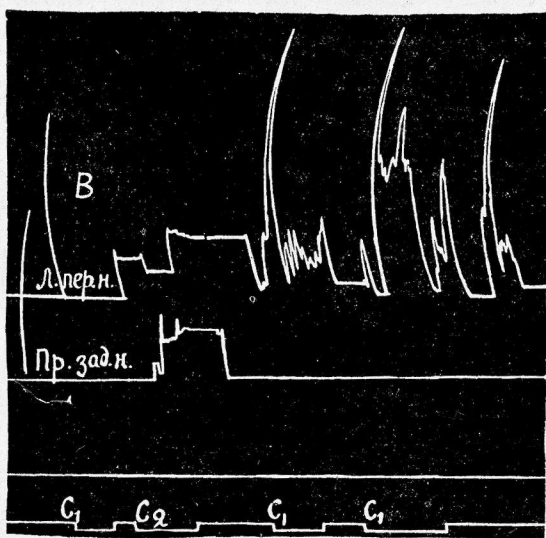


Рис. 4-в.

23/V 1928. Влияние компонентов C_1 и C_2 на последовательный рефлекс. В опыте В применяется C_1 и не оказывает влияния на последовательный рефлекс.

Необычные комплексы пробовались реже. Так $C_2—C_1$ применялся всего 15 раз. Обычное же сочетание с основным раздражением было произведено всего 435 раз. В результате такой работы последовательный рефлекс на компоненты постепенно сходит на нет. Одновременно необычные комплексы также перестают вызывать рефлекс. Рефлекс наступает только на обычный комплекс. Для иллюстрации приводится рис. 6 и 7. Рис. 6 показывает, что когда обычный комплекс производит последовательный рефлекс, звук C_1 и C_2 в отдельности не дает

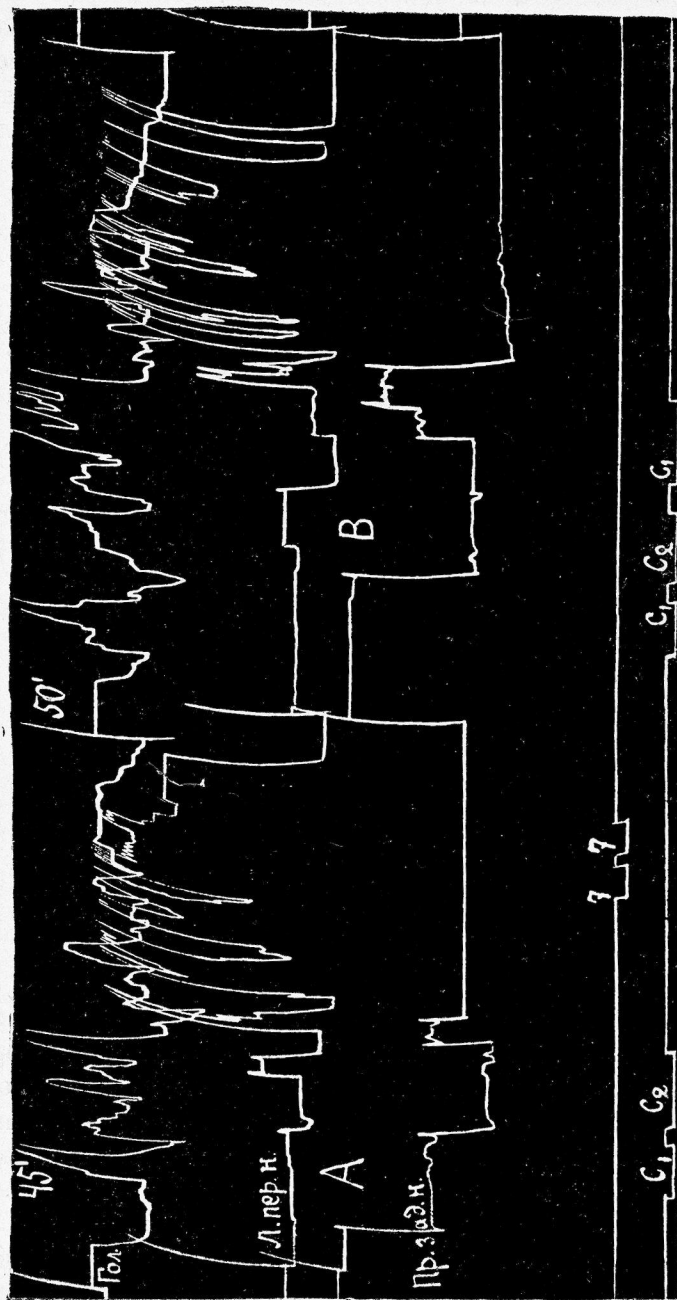


Рис. 5.

31/V. 1928. Влияние звука C_1 на последовательный рефлекс. В опыте А обычное сочетание. Поднятие лапы началось спустя 2 сек. после звуков. В опыте В сейчас после обычного комплекса применяется звук C_1 , и теперь рефлекс начался не сейчас после комплекса, а по окончании звука C_1 , приблизительно через 10 сек.

рефлекса. На рис. 7 необычный комплекс $C_2 - C_1$ дает только небольшое ориентировочное движение головы. До этого опыта и после него обычный комплекс дает сильный последовательный рефлекс.

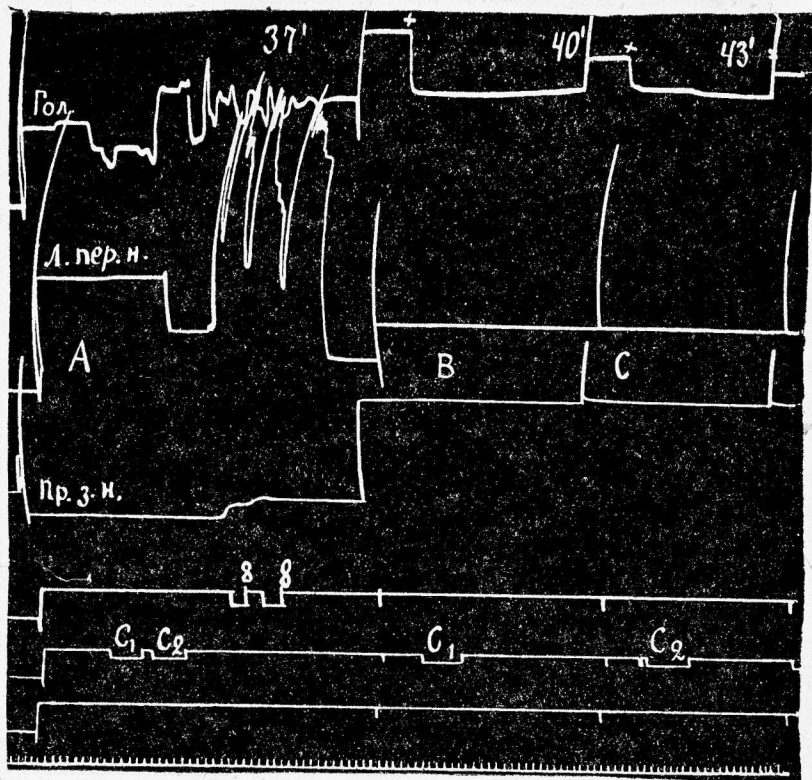


Рис. 6.

19/VI. 1928. Дифференциация рефлекса. В опыте А на обычный комплекс звуков наступает индивидуальный рефлекс, который подкрепляется основным раздражением. В опыте В через 5 мин. после А компонент C_1 , а в опыте D спустя 3 мин. после В компонент C_2 не дает никакой реакции, кроме очень небольшой на голове (обозначено крестиком).

Но состояние дифференциации в отношении компонентов не вполне устойчивое, после ряда подкреплений обычного комплекса сильным электрическим раздражением или при беспокойном состоянии животного в конце опытного дня, когда вообще налицо повышенная возбудимость центральной нервной системы,

как компонент, так и необычные комплексы вызывали значительные рефлекс. С успокоением животного или после нескольких повторений компонента дифференциация восстанавливалась.

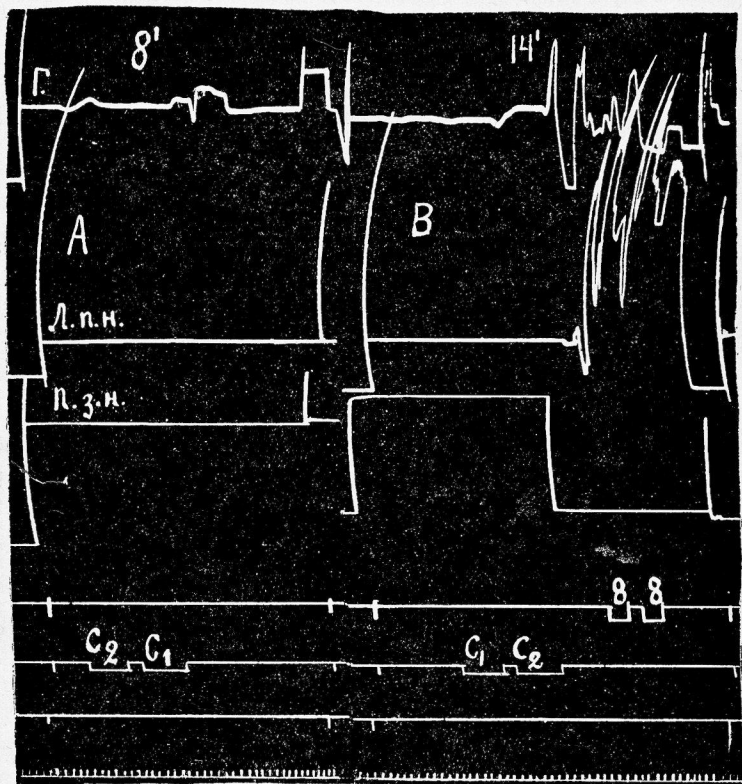


Рис. 7.

19/VI. 1928. Дифференциация рефлекса. В опыте А дается необычный комплекс $C_2 - C_1$, который последовательного рефлекса не дает. Есть лишь ничтожное ориентировочное движение головы. В опыте В спустя 6 минут после опыта А дается обычный комплекс, и он производит последовательный рефлекс. В обоих опытах до раздражения собака висит на лямках с вытянутыми вперед ногами, но не спит.

Итак, при определенном функциональном состоянии животного компоненты и необычные комплексы из этих компонентов не дают совершенно оборонительного индивидуального рефлекса, в то время как обычный комплекс дает его.

Однако компоненты и необычные комплексы не являются в это время индифферентными раздражителями. Они вызывают небольшое ориентировочное движение головы. Это уже свидетельствует об их активном действии. Но кроме того эти раздражители действуют отрицательным образом на существующий положительный рефлекс на лапах. Следовательно, они владеют хорошо развитыми обратными связями. В результате многократного повторения компонентов обратные связи развились лучше поступательных, как это вообще бывает при угасании рефлекса, и потому только компоненты перестали давать рефлекс.

Но, как мы указали выше, компонент C_1 , именно его корковый очаг, имеет прочные временные связи с корковым очагом C_2 . Когда звучит C_1 , очевидно, возбуждается как один, так и другой очаг. А потому как временные связи C_1 с двигательными участками коры, так и подобные связи C_2 приходят в действие. Сменяя потом звук C_1 звуком C_2 , у которого вообще поступательные связи с двигательными участками сравнительно лучше развиты, мы тем самым благоприятствуем более скорому преобладанию поступательных связей над обратными.

При необычном комплексе $C_2 - C_1$, дело обстоит несколько иначе. Временные связи от очага C_2 к очагу C_1 хотя и существуют, но не в такой степени, как от C_1 к C_2 , ибо раздражение C_1 слабее C_2 , а как известно, временная связь образуется с очагом данного раздражения тем слабее, чем слабее физиологическое действие последнего [(Беритов (3))]. Поэтому при звучании C_2 временные связи к двигательным участкам коры от C_2 будут действовать сильнее, чем от C_1 . Далее у звука C_1 обратные связи сравнительно с поступательными развиты лучше, чем у звука C_2 . Поэтому, сменяя звук C_2 на звук C_1 , мы тем самым еще более усиливаем деятельность обратных связей. Вследствие этого последовательный рефлекс не наступает более.

Характерно, что при необычном комплексе с обратным порядком звуков рефлекс отсутствует даже в тот период работы, когда C_2 дает в отдельности сильный последовательный рефлекс. В этом случае последовательный рефлекс от звука C_2 всецело устраняется под влиянием обратных связей звука C_1 . Для иллюстрации приводится рис. 8.

Аналогичное явление наблюдается в этот период работы, если звук C_1 производится сейчас же после обычного комплекса, еще до наступления последовательного рефлекса. Звук C_1 действует так, что рефлекс вообще не наступает. Очевидно возбуждение корковых двигательных участков, вместо того, чтобы пойти на периферию, направляется по обратным связям к очагу C_1 и тем самым ведет к отрицанию рефлекса.



Рис. 8.

6/VI. 1928. Отрицательное действие C_1 на последовательный рефлекс от C_2 . В опыте А необычный комплекс, в котором звук C_1 продолжается несколько дольше, чем обычно (13''), не вызывает индивидуального рефлекса. В опыте В действует обычный комплекс, который производит последовательный рефлекс. Он был подкреплён основным раздражением. В опыте С дается один компонент C_2 , и он также производит сильный последовательный рефлекс.

Итак, на основании экспериментального и теоретического анализа явлений, мы должны прийти к заключению, что наличие и отсутствие последовательного рефлекса как на компоненты, так и на всякого рода комплексы обуславливаются степенью развития и взаимодействием поступательных и обратных

связей, которые образуются, с одной стороны, между корковыми очагами, воспринимающими компоненты, и двигательными участками коры, а с другой — между очагами компонентов.

4. Дифференциация рефлекса.

Из вышеизложенного видно, что индивидуальный рефлекс на сложный раздражитель хорошо дифференцируется в отношении компонентов и необычных комплексов. Теперь мы посмотрим, как он дифференцируется в отношении других звуков. Звонок с самого начала не давал рефлекса, даже если он применялся в такой форме, как обычный комплекс — сначала слабый, затем сильный. Генерализация была обнаружена в отношении ближайших звуков той же органной трубы. Первый раз был испытан звук D, который отстоит от обычного звука на 5 тонов. Это было сделано в первый период работы, когда компоненты обычного комплекса давали эффект. В этот период звук D слабой интенсивности, как и звук D большей интенсивности вызывали слабый последовательный рефлекс. Комплекс же их: сначала слабый, затем сильный произвел сильный эффект. Но все-таки эти эффекты как на компоненты, так и на комплексы оказывались слабее, чем на обычный звук.

Впоследствии, когда обычный комплекс стал давать рефлекс, а компоненты не вызывали его, тогда и необычные звуки того же инструмента, даже ближайшие, перестали давать рефлекс. При этом звуки испытывались главным образом комплексом: сначала слабый, затем сильный по 5 сек. На рис. 9 дается проба звука F, который отстоит от обычного на $3\frac{1}{2}$ тона. Как комплекс слабо-сильный, так и сильный компонент его не дает рефлекса. Следует указать, что тот же звук F испытывался раньше еще два раза. Первый раз, во время беспокойного состояния животного, он дал последовательный рефлекс на лапах, а второй раз, когда уже животное было в покое, он не дал этого рефлекса. Следовательно, дифференциация этого звука наблюдалась в покоем состоянии животного, как это вообще характерно для дифференциации ближайших звуков.

Были испытаны также звук A на $1\frac{1}{2}$ тона ниже и звук H

на $1\frac{1}{2}$ тона ниже обычного: эти звуки также или не вызывали совсем рефлекса или давали его значительно слабее, чем обычный комплекс.

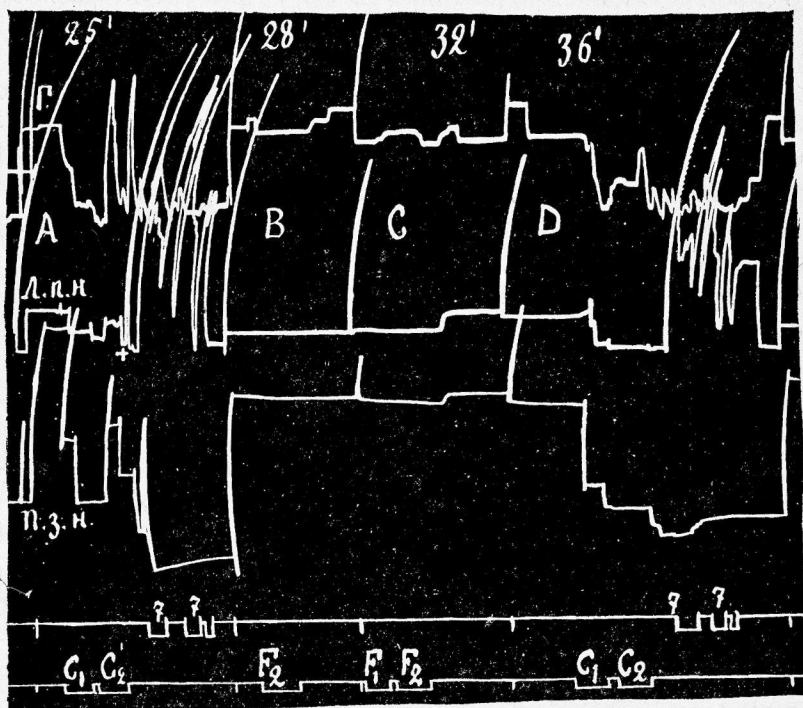


Рис. 9.

28/VI. 1928. Дифференциация ближайших звуков. В опыте *A* обычный комплекс вызывает сильный последовательный рефлекс (отмечен крестиком), и общее беспокойное движение во время звуков. В опыте *B* производится звук *F*, который на $3\frac{1}{2}$ тона ниже обычного. Затем в опыте *C* пробуется комплекс: слабый-сильный звук *F*. В обоих случаях нет рефлекса, кроме незначительной реакции на голове. В опыте *D* опять обычный комплекс: общее движение во время звуков. Основное раздражение произведено до наступления последовательного рефлекса. Во всех опытах до раздражения собака висит на лямках, выставив вперед все лапы. При необычных звуках это положение остается без изменения.

Дифференциация близких необычных раздражений обусловлена преимущественным развитием обратных связей между корковыми очагами необычного раздражения и корковыми элементами индивидуального рефлекса. Это между прочим дока-

зывается тем, что после ряда повторений необычного дифференцированного раздражителя и обычный раздражитель не дает рефлекса. Возбудимость обратных связей повышается в такой мере, что возбуждение из корковых элементов индивидуального рефлекса скорее иррадирует через эти обратные связи, чем к двигательным участкам и отсюда на периферию. Такое же явление констатировано нами в данных опытах. После угасания рефлекса на необычные звуки угас рефлекс и на обычный

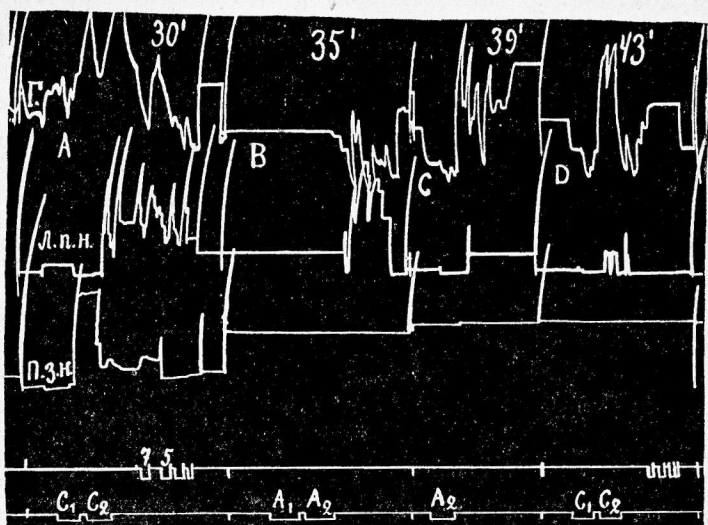


Рис. 10.

28/VI. 1928. Влияние угасания рефлекса, вызванного, необычным звуком, на рефлекс обычного комплекса. В опыте A обычный комплекс дает общее беспокойство и сильный последовательный рефлекс. В опыте B применяется комплекс звука A: слабый-сильный (на полтора тона ниже). В ответ наступает значительный последовательный рефлекс. В опыте C испытывается один сильный звук A. Он вызывает очень слабый последовательный рефлекс. В опыте D вновь применяется обычный комплекс. На этот раз он делает ничтожный рефлекс. Здесь основное раздражение не дало эффекта. Цепь электрического тока оказалась случайно прерванной.

комплекс. На рис. 10 дается соответственная иллюстрация. Очевидно и в данном случае дифференциация ближайших звуков была обусловлена преимущественным развитием обратных связей, и индивидуальный раздражитель после этих звуков не

дает рефлекс благодаря иррадиации возбуждения из элементов индивидуального рефлекса в эти обратные связи.

Итак дифференциация ближайших звуков происходит обычным порядком, а именно путем преимущественного развития обратных связей между очагами необычного раздражения и корковыми элементами индивидуального рефлекса.

5. Теоретическое значение результатов.

Перед нами стоят два вопроса: 1) в какой мере наши опыты оправдывают умозаключение, что рефлекс может образоваться на чистое соотношение интенсивностей и 2) оправдывается ли на собаках психологическая теория образов, в которой комплексный раздражитель выступает как единое целое без самостоятельного значения его компонентов.

Одним из сильных доводов для предположения образования рефлекса на чистое соотношение интенсивностей является тот факт, что когда обычный комплекс слабый-сильный дает рефлекс, компоненты и необычные комплексы их не дают его [(Узнадзе) ⁽²⁾]. Но мы анализировали явление и показали, что у каждого компонента имеются собственные временные связи как с ответными двигательными участками коры, так и с другим компонентом. Взаимодействием этих связей было объяснено нами каждое наблюдаемое рефлекторное явление. Кроме того мы показали, что компонент не остается без влияния на рефлекс обычного комплекса. Повторение компонента ведет к ослаблению или устранению последовательного рефлекса на обычный комплекс. Это, конечно, в свою очередь свидетельствует, какую важную роль играет компонент в производстве рефлекса на обычный комплекс.

Самым сильным фактом, говорящим как бы за образование рефлекса на чистое соотношение, признается то явление, что в определенной стадии развития рефлекса ближайшие звуки при их применении комплексом слабый-сильный дают рефлекс, а компоненты их в отдельности не дают [(Узнадзе) ⁽²⁾]. Но мы показали, что в конечный период развития рефлекса комплексы ближайших звуков, а также их компоненты, даже отличные от обычного звука на $1/2$ — $1 1/2$ тона, не вызывают рефлекса.

Очевидно, если бы соотношение интенсивностей играло существенную роль в вызове индивидуального рефлекса, ближайшие звуки в обычной комбинации слабый-сильный не должны были перестать вызывать рефлекс.

Итак, по методу индивидуальных рефлексов на собаке устанавливается, что индивидуальный рефлекс на чистое соотношение интенсивностей не образуется.

Наши наблюдения определенным образом говорят и против теории образов применительно к собакам. Правда, мы наблюдаем, что компоненты в отдельности или их необычная комбинация могут не дать рефлекса, в то время как обычный комплекс производит его, но это бывает только после значительного укрепления рефлекса и притом при определенном функциональном состоянии животного. Кроме того мы выяснили, что в каждом случае рефлекс на комплекс не является ответной реакцией на комплекс, как на единое целое без отношения к компонентам. Можно утверждать, что каждый раз, во всех стадиях развития рефлекса, комплекс фигурирует именно как сцепление определенных компонентов в определенной последовательности. Какую важную роль играют эти компоненты и их последовательность, мы уже говорили выше. Стоит, напр., один из компонентов повторить много раз друг за другом, как уже вскоре после этого и обычный комплекс перестает давать рефлекс. Мы уже объяснили выше, почему так происходит. Следовательно, мы имеем право утверждать, что на собаках при образовании индивидуального рефлекса на комплекс слабый-сильный звук комплекс не фигурирует как единый раздражитель, а что, наоборот, каждый компонент играет определенную роль в производстве рефлекторной реакции на комплекс.

6. Выводы.

Исследуется на собаке образование и дифференциация последовательного оборонительного индивидуального рефлекса на комплексный раздражитель — слабый-сильный звук.

Устанавливается два периода в развитии означенного рефлекса. В первый период рефлекс вызывается как обычным комплексом, так и компонентами и их необычными комбина-

циями. В первый день работы на все раздражения рефлекс является совпадающим. Но затем он постепенно превращается в последовательный. Комплекс производит рефлекс через компоненты, причем первый компонент благоприятствует рефлексу на второй компонент.

Каждый компонент вызывает рефлекс самостоятельно через свои временные связи от воспринимающего его коркового участка к ответным двигательным участкам и вообще ко всем элементам, возбуждающимся основным раздражением. Эти связи являются более деятельными на второй сильный звук, чем на первый. По сравнению же с соответствующими поступательными временными связями они развиты на первый звук сильнее, чем на второй звук. Кроме того, очаг первого тона компонента связан с очагом второго особыми временными связями, при этом поступательные связи являются сильнее обратных.

На основании анализа известных фактов утверждается, что превращение совпадающего рефлекса в последовательный на комплекс и компоненты обусловлено значительным развитием обратных временных связей, как это было установлено, вообще, в отношении последовательного рефлекса.

Во второй период работы происходит дифференциация комплексного рефлекса: при спокойном состоянии животного рефлекс наступает только в ответ на обычный комплекс. Компоненты и необычные комплексы вызывают его только в том случае, если возбудимость центральной нервной системы повышена по какой-либо причине более или менее значительно.

Отсутствие рефлекса на компоненты и необычные комплексы их является результатом преимущественного развития обратных связей. Обычный же комплекс вызывает последовательный рефлекс благодаря определенному взаимодействию всех временных связей. Последовательный рефлекс на комплексный раздражитель дифференцируется также в отношении других необычных звуков. Ближайшие звуки первоначально дают последовательные рефлексy. Но впоследствии, теряя эту способность при спокойном состоянии животного, они не вызывают рефлекса, даже если применяются подобно обычному комплексу — сначала слабо, затем сильно.

Данными опытами устанавливается, что рефлекс на комплекс звуков разной интенсивности ни в каком случае не представляется ответной реакцией на чистое соотношение интенсивностей. Наоборот, он является суммарным эффектом от взаимодействия всех временных связей компонентов.

Точно также устанавливается, что обычный комплекс не фигурирует как единый раздражитель, как того требует теория образов. Комплексный раздражитель действует исключительно своими компонентами и производит рефлекс, отвечающий всем этим компонентам.

(Поступила в Редакцию 3 декабря 1928 г.)

ЛИТЕРАТУРА.

1. W. Köhler. Arch. Berl. Akad. d. Wiss. Phys.-math, Kl. № 2, 1918. —
2. O. Usnadze. Arch. f. d. ges. Pshychol. 60. 361. 1927. — 3. I. Beritoff. Brain, 47, 109, 1924; Journ. f. Psych. u. Neur. 32, 217. 1924; 33, 113, 1927. —
4. I. Beritoff. Journ. f. Psych. u. Neur. 32, 253. 1925. — 5. I. Beritoff. Journ. f. Psych. u. Neur. 32, 29, 1925. — 6. E. Budde. Abderhalden Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. V, T. 7, H. 1, 1920.

ZUR PHYSIOLOGIE DES VERHALTENS AUF EINEN KOMPLEXREIZ.

I. Mitteilung.

Individueller Reflex auf die Reihentöne, die sich von einander nur in Bezug auf Intensität unterscheiden.

I. Beritoff und Sch. Topuria.

Aus dem physiologischen Laboratorium der Staatsuniversität zu Tiflis.

Es werden die Bildung und Differenzierung des sukzessiven individuellen Abwehrreflexes am Hunde auf zwei auf einanderfolgende Töne, die sich von einander nur in Bezug auf Intensität unterscheiden, namentlich, auf den schwachen, darauf den starken Ton C (256 Schw.) von einer Orgelpfeife studiert.

Es werden zwei Stadien in der Entwicklung der genannten Reflexe festgestellt. Im ersten Stadium wurde der Reflex wie durch die gewöhnliche Tonfolge, so auch durch Einzeltöne und ihre ungewöhnliche Ordnung hervorgerufen. Am ersten Versuchstag ist der Reflex simultan, d. h. er tritt während der Töne auf. In den folgenden Tagen aber umwandelt sich dieser Reflex in den sukzessiven.

Der Komplex erzeugt einen Reflex durch die Einzelreize, wobei der erste Ton den Reflex auf den zweiten fördert.

Jeder Einzelton löst einen Reflex durch die selbstständigen temporären Verbindungen zwischen dem betreffenden aufnehmenden Abschnitt der Grosshirnrinde und allen kortikalen durch die Grundreizung (elektrische Reizung des Fusses) erregten Nerven-elementen aus. Diese Verbindungen erscheinen auf den zweiten, starken Ton tätiger, als auf den ersten.

Im Vergleich zu den entsprechenden vorwärtsläufigen Verbindungen aber sind sie auf den ersten Ton mehr entwickelt, als auf den zweiten. Ausserdem steht der kortikale aufnehmende Abschnitt des ersten Tones mit dem des zweiten durch besondere temporäre Verbindungen in Beziehung.

Auf Grund einer Analyse gewisser Tatsachen wird behauptet, dass die Umwandlung des individuellen Reflexes aus dem simultanen in den sukzessiven auf den Komplex und die Einzelreize durch eine bedeutende Entwicklung der rückläufigen temporären Verbindungen bedingt ist, wie es im Allgemeinen bezüglich des sukzessiven individuellen Reflexes festgestellt wurde.

Im zweiten Stadium geht die Differenzierung des Komplexreflexes vor sich. Im Ruhezustand des Tieres tritt der Reflex nur auf den gewöhnlichen Komplex auf. Einzeltöne und die ungewöhnlichen Tonordnungen rufen keinen Reflex hervor, allein nur, wenn die Erregbarkeit des Zentralnervensystems durch irgendwelche Ursache nicht gesteigert ist.

Die Abwesenheit des Abwehrreflexes auf die Einzeltöne und auf deren ungewöhnliche Tonordnung erscheint als Folge der vorwiegenden Entwicklung der rückläufigen Verbindungen. Der gewöhnliche Komplex aber ruft den sukzessiven Reflex in Folge der bestimmten Zusammenwirkung aller temporärer Verbindungen.

Der sukzessive Reflex auf den Reizkomplex wird auch in Be-

zug auf die ungewöhnlichen Töne differenziert. Die naheliegenden Töne, und zwar die anderen Töne der Orgelpfeife rufen anfänglich einen Reflex hervor. In der Folge aber bleibt diese Wirkung aus, sogar in dem Falle, wenn man die ungewöhnlichen Töne in der gewöhnlichen Reihenfolge schwach-stark anwendet.

Durch diese Versuche wird festgestellt, dass der Reflex auf die Tonfolge verschiedener Intensität keinesfalls auf die genau bestimmte und reine Intensitätsrelation auftritt wie dies Köhler, Usnadze u. a. deuten. Im Gegenteil, tritt der Reflex lediglich auf Grund der in den Komplex eingehenden Einzelreize auf.

Ebenso wird festgestellt, dass der gewöhnliche Reizkomplex einen Reflex nicht durch die Ganzheit des Reizes erzeugt, wie dies die Gestalttheorie verlangt. Der Reizkomplex wirkt ausschliesslich durch ihre Komponente und ruft einen Reflex hervor, der genau allen diesen Komponenten entspricht.



ДЕЙСТВИЕ АПОКОДЕИНА НА ФУНКЦИЮ И ВОЗБУДИМОСТЬ
ИЗОЛИРОВАННОГО НАДПОЧЕЧНИКА.

А. И. Кузнецов.

Из фармакологической лаборатории Военно-медицинской академии.

Эмбриологические исследования Бальфура (Balfour) (1), Кона (Kohn) (2), Митсукури (Mitsukuri) (3) и др. показали, что хромафинные клетки надпочечника происходят из той же зародышевой ткани, которая дает начало симпатическим ганглиям. Весь ход развития тех и других, морфологическое строение и общие присущие им свойства — все это указывает на тесную их зависимость.

Эти данные заставляют считать мозговое вещество надпочечника за видоизмененный, своеобразный симпатический ганглий. Своеобразие этого органа, сближающее его с ганглиями, обусловлено еще и тем, что секреторный нерв надпочечника на своем пути к нему не имеет промежуточных ганглиозных станций и что секреторные клетки повидимому иннервируются первичными, преганглионарными волокнами [Эллиотт (Elliott) (4)]; вопрос о наличии постганглионарных волокон в надпочечнике до сих пор окончательно не решен: если с одной стороны можно допустить, что от ганглиозных образований, рассеянных в небольшом количестве в мозговой ткани, идут постганглионарные волокна к хромафинным клеткам, то с другой стороны следует указать, что, по гистологическим исследованиям Лэнглея (Langley) (5) и Эллиотта (Elliott) (4) эти ганглиозные клетки повидимому не имеют никакого отношения к секреторным элементам надпочечника; а по Эллиотту многочисленные миэлиновые волокна в мозговом веществе не представляют собою постганглионарных волокон, так как они

после перерезки стволов п.п. *splanchnicorum* дегенерируются. Опыты Аничкова и мои ⁽⁶⁾, произведенные на надпочечнике собаки, включенном в сердечно-легочный препарат Старлинга (Starling), говорят в пользу мнения Эллиотта: после воздействия на надпочечник крепкой, парализующей дозы никотина прямая возбудимость его к электрическому раздражению утрачивается; если бы в иннервации хромафинных клеток участвовали никотиноупорные постганглионарные волокна, тогда электрическое раздражение, вероятно, дало бы повышение выхода адреналина.

Таким образом мозговая ткань надпочечника представляет собою не только в эмбриологическом смысле аналогичное симпатическим ганглиям образование, но и в отношении своеобразной иннервации только преганглионарным волокнам мозговое вещество весьма сходно с ганглиями.

Это обстоятельство допускает предположение, что фармакологические вещества, действующие на ганглии в том или ином направлении, должны также действовать на функцию надпочечника. Это предположение подтвердилось исследованиями Эйхгольца (Eichholtz) ⁽⁷⁾, Хуссэй и Молинелли (Houssay и. Molinelli) ⁽⁸⁾ и моими ⁽⁹⁾. Последние были произведены на изолированном надпочечнике и показали, что так называемые ганглионарные яды, главным представителем которых является никотин, действуют на функцию мозгового слоя так же, как и на симпатические ганглии: сперва наблюдается возбуждение, а затем угнетение; кроме того в моих опытах оказалось возможным установить не только характер, но и силу действия на секрецию надпочечника отдельных представителей ганглионарных ядов; это взаимоотношение совершенно аналогично тому, которое известно в действии их на ганглии; так, например, удалось показать, что никотин, лобелин и цитизин на функцию мозговой ткани действуют раза в два сильнее, чем кониин и спартеин.

Указанные исследования подтверждают родство симпатических ганглиев и хромафинной ткани с фармакологической стороны.

Принимая во внимание эти данные, интересно было исследовать влияние на секрецию адреналина апокодеина.

Еще давнишние опыты Диксона (Dixon) ⁽¹⁰⁾ показали, что этот яд относится к группе ганглионарных; его действие характеризуется тем, что он парализует ганглии симпатической нервной системы без предварительного их возбуждения; в этом заключается главное отличие его от группы никотина. Данные Диксона были подтверждены недавно Крайером (Krauer) ⁽¹¹⁾ на чистом препарате апокодеина.

Но кроме исследования прямого действия апокодеина на функцию изолированного надпочечника я поставил себе задачей исследовать изменение возбудимости этого органа под влиянием указанного яда; при этом в качестве анализаторов этой возбудимости я пользовался: 1) никотином, к которому по моим опытам ⁽¹²⁾ надпочечник очень чувствителен, и 2) прямым раздражением мозговой ткани электрическим током.

Методика.

Опыты были поставлены на 19 изолированных надпочечниках рогатого скота. Часть опытов произведена с одним апокодеином по обычному плану, неоднократно описанному в работах лаборатории (см. напр. Кузнецов) ⁽¹²⁾. Другая часть опытов — исследование состояния возбудимости надпочечника — поставлена по следующей схеме. Через сосуды надпочечника, находящегося в термостате при $t\ 37^\circ$ и питаемого теплой Рингер-Локковской жидкостью, сперва пропускалась в течение 20 — 30 мин. определенная доза никотина, которая служила в данном опыте анализатором возбудимости; после 30 — 40-минутного промывания чистым Рингер-Локковским раствором, когда секреция принимала прежний уровень, через сосуды пропускался апокодеин в течение 30 мин. — 1 часа; после этого сразу или после предварительного 10 — 20-минутного отмывания исследовалась возбудимость надпочечника к той же дозе никотина (в течение 20 — 30-мин.), а потом производилось пропускание чистого Рингер-Локковского раствора в продолжение 1 часа и более и снова исследовалась возбудимость надпочечника к тому же анализатору. Это трехкратное пропускание одного и того же раствора никотина — до, во время и после воздействия апокодеина — должно было показать, как изменяется возбудимость надпочечника.

Для определения степени секреции в течение опыта я пользовался обычными способами: реакцией Фолина (Folin) и препаратом Кравкова-Писемского.

В своих опытах я применял чистый препарат хлористоводородного апокодеина фирмы Wiernieck et Co¹, никотин — фирмы Merck.

ДАННЫЕ ОПЫТОВ.

1. Действие апокодеина на функцию изолированного надпочечника.

Опыты с кратковременным (10 — 30 мин.) и длительным пропусканием апокодеина показали, что этот яд в крепких разведениях (от 1:25 000 до 1:200 000) вызывает понижение выделения адреналиноподобного вещества из надпочечника; это понижение длится от 30 — 40 мин. до 1 ч. и констатируется не только в период прохождения яда по сосудам органа, но также и в период промывания их чистым Рингер-Локковским раствором; это угнетение функции надпочечника развивается постепенно и своего максимума достигает на 30 — 40-й мин. пропускания яда; концентрация действующего начала в надпочечниковой жидкости падает в это время в $1\frac{1}{2}$ — 2 раза по сравнению с предшествующей нормой.

Указанному угнетению функции изолированного надпочечника предшествует слабое непродолжительное возбуждение ее (меньше, чем в полтора раза) в течение первых 10 мин. пропускания упомянутых разведений апокодеина.

В качестве иллюстрации описанного привожу кривую (рис. 1). На этой кривой представлено действие надпочечниковой жидкости на сосуды изолированного уха кролика; надпочечниковая жидкость собиралась из изолированного надпочечника отдельными порциями за каждые 10 мин.; по окончании опыта в них была определена (приблизительно) концентрация адреналиноподобного вещества по колориметрической реакции Фолина; для более точного определения ее эти порции были пропущены

¹ Приношу глубокую благодарность фирме за предоставление апокодеина для научных работ лаборатории.

через сосуды уха в разведении 1:300; I порция собрана до пропускания яда через сосуды надпочечника; концентрация адреналина по Фолину равна 1:200 000; сужение сосудов уха на 38%; II порция получена из надпочечника во время первых 10 мин. пропускания апокодеина 1:50 000, концентрация действующего вещества по Фолину—1:150 000; сужение просвета сосудов уха на 50%; III порция—смесь нормальной надпочечниковой жидкости (I) с пропускавшимся через надпочечник раствором апокодеина (1:50 000); эта смесь исследована для того, чтобы знать, насколько присутствие самого апокодеина во II порции могло повлиять на степень сужения сосудов уха

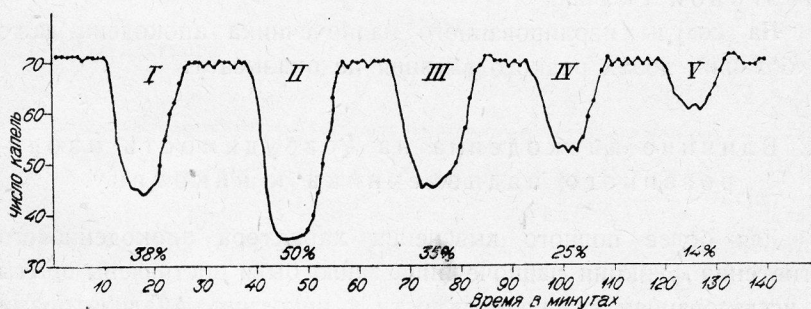


Рис. 1.

при ее пропускании через них; как видно из кривой, III порция (в разведении 1:300) сузила просвет сосудов на 35%, т. е. апокодеин в упомянутой концентрации сосудистым действием не обладает и таким образом не изменяет действия имеющегося в III порции адреналина; IV порция получена из вен надпочечника во вторые 10 мин. пропускания через него апокодеина и, содержа концентрацию адреналина 1:300 000 (по Фолину), сузила просвет сосудов уха на 25%; наконец V порция надпочечниковой жидкости, собранная в течение следующих 10 мин. действия той же дозы яда на надпочечник и содержащая еще меньшую концентрацию адреналина (приблизительно 1:400 000), дала сужение сосудов на 14%.

Слабые разведения апокодеина (1:500 000, 1:750 000 и 1:1 млн) вызывают лишь незначительное и недлительное увеличение секреции надпочечника (в полтора раза);

после этого последняя быстро возвращается к исходным пределам, несмотря на продолжающееся пропускание яда.¹

Изложенные опыты с действием различных доз апокодеина на функцию изолированного надпочечника показывают, что фармакологическое родство мозговой ткани и симпатических ганглиев подтверждается и на примере апокодеина; этот яд, парализующий ганглии, в больших дозах оказывает такое же влияние на функцию надпочечника. Но по опытам на изолированном органе это парализующее действие предваряется первоначальным весьма небольшим возбуждением функции мозговой ткани.

На сосуды изолированного надпочечника апокодеин даже в больших дозах резкого влияния не оказывает.

II. Влияние апокодеина на возбудимость изолированного надпочечника к никотину.

Для более полного выяснения характера апокодеинового угнетения функции надпочечника мною были поставлены опыты с исследованием его возбудимости к никотину. Анализаторами этой последней служили такие дозы никотина, которые при 10 — 30-минутном пропускании через сосуды надпочечника всегда дают вполне определенный возбуждающий эффект на секрецию (1:5 млн, 1:1 млн, 1:500 000) (12).

Эти опыты показали, что в стадии апокодеинового угнетения функции надпочечника, т. е. при пропускании сравнительно крепких растворов его, имеется или полная нечувствительность к никотину или понижение ее. Первая получается при воздействии таких разведений апокодеина, как 1:25 000 и 1:50 000 и при наличии слабых анализаторов возбудимости (никотин 1:1 млн и 1:5 млн); иными словами, во время кратковременного пропускания указанных доз никотина вслед за апокодеином концентрация адреналиноподобного вещества в надпочечниковой жидкости совсем не изме-

¹ Не располагая большим количеством препарата, я не мог исследовать действие более крепких растворов его.

няется в сравнении с предшествующей; между тем кратковременное пропускание той же дозы никотина до действия апокодеина и после длительного отмывания его дает резкий возбуждающий эффект.

Сказанное иллюстрируется на табл. 1 и рис. 2.

ТАБЛИЦА 1.

Протокол опыта на изолированном надпочечнике при так наз. равенстве истечения.¹

Название пропускаемого раствора	Длительн. пропуск. раствора	Колич. полученн. надпочечн. жидк. (в $см^3$)	Концентрац. адреналино-под. вещ. в надпочечн. жидк. (по Фолину)	Колич. адренал. (в $мг$)
Рингер-Локк. жидк. (I) . . .	1 ч. 00' — 1 ч. 10'	66	1 : 200 000	0,330
»	1 » 10' — 1 » 20'	67	»	0,335
Никотин 1 : 1 млн (II) . . .	1 » 20' — 1 » 30'	67	1 : 100 000	0,670
»	1 » 30' — 1 » 40'	66	1 : 125 000	0,528
Рингер-Локк. жидк. (III) . . .	1 » 40' — 2 » 20'			
»	2 » 20' — 2 » 30'	60	1 : 200 000	0,300
Апокодеин 1 : 30 000 (IV) . .	2 » 30' — 2 » 40'	59	1 : 150 000	0,494
»	2 » 40' — 2 » 50'	60	1 : 350 000	0,171
»	2 » 50' — 3 » 50'	61	1 : 300 000	0,203
Никотин 1 : 1 млн (V) . . .	3 » 00' — 3 » 10'	60	1 : 300 000	0,200
»	3 » 10' — 3 » 20'	60	1 : 300 000	0,200
Рингер-Локк. жидк. (VI) . . .	3 » 20' — 4 » 40'			
»	4 » 40' — 4 » 50'	57	1 : 250 200	0,228
Никотин 1 : 1 млн (VII) . . .	4 » 50' — 5 » 00'	58	1 : 150 000	0,386
»	5 » 00' — 5 » 10'	58	1 : 150 000	0,386
Рингер-Локк. жидк.	5 » 10' — 5 » 20'	58	1 : 200 000	0,280

Из таблицы видно, что анализатор возбудимости надпочечника никотин 1 : 1 млн, давший в начале опыта резкий возбуждающий эффект, после апокодеина — на фоне пониженного

¹ От 29 сентября 1927 г.

выделения адреналина из надпочечника — уже никакого действия не обнаружил; но после длительного пропуска чистого питательного раствора возбудимость надпочечника восстановилась, так как никотин снова дал возбуждающий эффект. На рис. 2 показан сосудистый эффект от пропуска через ухо кролика отдельных порций надпочечниковой жидкости, полученной в опыте 29/IX — 1927 г. (см. римские цифры на табл. 1).

Когда надпочечник находится под действием менее концентрированных растворов апокодеина, например, 1:100 000 и 1:200 000, то к указанным анализаторам (никотин 1:1 млн и 1:5 млн) отмечается лишь понижение возбудимости; так например, если в начале опыта возбудимость надпочечника к никотину (1:1 млн) выражалась в усилении секреции в 2 раза,

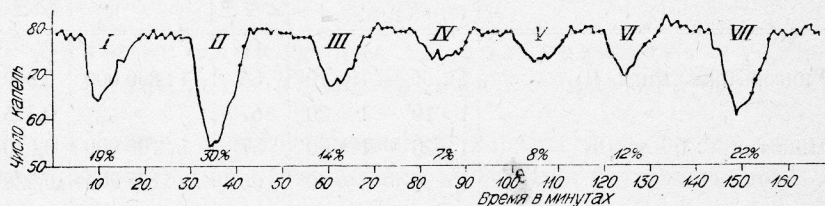


Рис. 2.

то после 40-минутного пропуска апокодеина та же доза давала усиление приблизительно в полтора раза.

В обоих случаях путем длительного пропуска через сосуды надпочечника чистой Рингер-Локковской жидкости можно восстановить почти прежнюю степень возбудимости.

Таким образом в стадии апокодеинового угнетения функции надпочечника наблюдается нечувствительность или понижение ее к сравнительно слабым растворам никотина. При исследовании же возбудимости более крепкими разведениями никотина (например 1:500 000) отметить какого-либо изменения ее не удастся, т. е. при действии никотина получается приблизительно такой же силы возбуждающий эффект как до, так и после пропуска апокодеина.

В связи с найденным мною фактом понижения возбудимости надпочечника при апокодеине стоит, повидимому, объяснение

следующего явления: Диксон (10) в своей работе о фармакологии апокодеина приводит опыты, когда после введения животному этого яда никотин не мог повысить кровяное давление. На основании моих данных можно предполагать, что это явление частично зависит от описанного действия апокодеина на возбудимость и секрецию надпочечника.

В дополнение к исследованиям на изолированном надпочечнике рогатого скота я поставил 2 опыта на надпочечнике собаки, включенном в сердечно-легочный препарат Старлинга (методика опыта описана в работе Аничкова и Кузнецова) (13). Аничков и Кузнецов (6) показали, что возбудимость мозговой ткани надпочечника, изолированного по данному методу, можно исследовать путем непосредственного раздражения электрическим током (электроды вставляются в толщу мозгового вещества); в ответ на это последнее наступает повышенное выделение адреналина; эта возбудимость значительно изменяется при воздействии на надпочечник никотина и вероятно других действующих на секрецию ядов.

Результаты моих опытов с исследованием изменения возбудимости надпочечника к электрическому раздражению под влиянием апокодеина свелись к следующему.

В первом опыте через сосуды надпочечника пропускался в течение 15 мин. раствор апокодеина концентрации 1:3000, а во втором опыте — в течение того же времени — 1:500 (введение яда делалось по каплям и медленно с помощью особого ртутно-масляного прибора). На 10-й мин. действия апокодеина возбудимость надпочечника к электрическому раздражению оказалась полностью утраченной: концентрация адреналина в 5 — 10-мин. порциях надпочечниковой крови, собранных до и во время раздражения (ток 12 см) мозговой ткани была одинаковой; между тем до пропускания яда это раздражение давало резкий возбуждающий эффект. Указанная невозбудимость держится вероятно долгое время, так как для более или менее полного восстановления возбудимости требуется применить длительное (не менее 1 ч.) промывание надпочечника нормальной кровью: в 1-м опыте это наблюдалось через 1 ч. 20 мин., а во 2-м — через 1 ч. 50 мин. после окончания про-

пускания апокодеина. В обоих опытах сравнение концентрации адреналина в отдельных порциях надпочечниковой крови производилось путем впрыскивания ее (0,5 или 1,0 $см^3$) в венозную трубку препарата Старлинга при одновременной регистрации объема сердца этого же препарата.

Таким образом с помощью препарата Старлинга тоже удалось показать, что апокодеин в больших концентрациях обладает характерным угнетающим (или парализующим) действием на функцию и возбудимость надпочечника, включенного в этот препарат.

Но кроме угнетающей фазы, как оказалось, при описанной постановке опытов, апокодеин обладает небольшой и непродолжительной возбуждающей фазой; ее удалось уловить только в самом начале пропускания апокодеина: в порции, собранной в первые 5 мин. этого пропускания, адреналина было больше чем в порции, полученной за 5 мин. до действия яда. Таким образом возбуждающая фаза предшествует угнетающей.

Из изложенного ясно, что данные опытов на изолированном надпочечнике, питаемом от препарата Старлинга, совершенно идентичны данным опытов на изолированном надпочечнике, снабжаемом Рингер-Локковской жидкостью.

Заключение.

Общепризнанный в фармакологии факт, что апокодеин — ганглионарный яд, угнетающий (парализующий) симпатические ганглии, находит себе полную аналогию в действии его на функции надпочечника. Сообщенные в настоящей работе данные показывают, что апокодеин в сравнительно больших дозах обладает угнетающим действием на выделение адреналина из изолированного надпочечника. Таким образом получается еще одно доказательство фармакологического родства мозговых клеток надпочечника и ганглиозных клеток симпатических ганглиев; это родство основано на эмбриологическом происхождении тех и других из одного зачатка.

Но кроме того опыты на изолированной надпочечной железе, питаемой как Рингер-Локковским раствором, так и дефибринированной кровью, вскрывают еще другую фазу действия апокодеина; они показывают, что в противоположность тому,

что сообщается о действии его на ганглии, апокодеин обладает незначительным, преходящим возбуждающим влиянием на секрецию адреналина.

Выводы.

1. Апокодеин в разведениях от 1 : 25 000 до 1 : 200 000 (1 : 500 и 1 : 3000 в опытах на Herz-Lungen-Nebennieren Präparat) после незначительного и непродолжительного усиления функции изолированного надпочечника дает длительное угнетение ее; при применении концентраций апокодеина 1 : 1 млн, 1 : 750 тыс. и 1 : 500 тыс. отмечается только слабое усиление функции.

2. В стадии угнетения имеется или полная нечувствительность или понижение чувствительности изолированного надпочечника к сравнительно слабым растворам никотина (1 : 1 млн, 1 : 5 млн) и к прямому электрическому раздражению мозговой ткани (опыты на Herz-Lungen Nebennieren-Präparat).

3. Фаза понижения возбудимости или полной невозбудимости при апокодеине есть явление преходящее, так как длительным пропусканием через сосуды надпочечника чистой Рингер-Локковской жидкости или дефбрирированной крови можно достигнуть более или менее полного восстановления чувствительности надпочечника к указанным анализаторам ее (никотин и электрическое раздражение).

4. Опыты подтверждают фармакологическое родство мозговой ткани надпочечника и симпатических ганглиев.

(Поступила в Редакцию 27 марта 1929 г.)

ЛИТЕРАТУРА.

1. Balfour. Цит. по Elliott (4).—2. Kohn. Arch. f. mikrosk. Anat. 62, 1903.—3. Mitsukuri. Цит. по S. Vincent. «Internal Sekretion and the ductless glands, 1925.—4. T. R. Elliott. Journ. of physiol. 46, 285, 1913.—5. Langley, T. R. S.—Ibid, 20, 223, 1896.—6. С. В. Аничков и А. И. Кузнецов. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 137, 180, 1928.—7. F. Eichholtz. Ibid. 99, 172, 1923.—8. В. А. Houssay и E. A. Molinelli. Compt. rend. Soc. de biol. 93, 1124, 1925.—9. А. И. Кузнецов.—Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 135, 333, 1928.—10. W. E. Dixon. Journ. of physiol. 30, 97, 1903.—11. O. Kroyer. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 111, 60, 1926.—12. А. И. Кузнецов. Ibid., 120, 156, 1927.—13. С. В. Аничков и А. И. Кузнецов. Ibid. 137, 168, 1928.

ÜBER DIE WIRKUNG DES APOKODEINS AUF DIE FUNKTION UND ERREGBARKEIT DER ISOLIERTEN NEBENNIERE.

Von *A. I. Kusnetzow.*

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Militär-medizinischen Akademie.

1. Das Apokodein ruft in Lösungen von 1:25 000 — 1:200 000 nach geringer und kurzfristiger Funktionssteigerung einer isolierten Nebenniere des Rindes eine dauernde Herabsetzung ihrer Funktion hervor; bei Anwendung von Konzentrationen 1:1 000 000, 1:750 000 und 1:500 000 wird ihre Funktion nur im geringen Masse angeregt. Eben solche Resultate wurden bei Einwirkung des Apokodeins (1:3000 und 1:500) auf eine isolierte, in einen Herz-Lungen Präparat nach Starling eingeschaltene Nebenniere des Hundes erhalten.

2. Während der Hemmungsperiode findet entweder ein völliger Schwund der Sensibilität oder eine Herabsetzung dieser letzteren gegenüber verhältnismässig schwachen Konzentrationen von Nikotin (1:1 000 000, 1:5 000 000) statt, auch gegenüber einer direkten Reizung der Marksubstanz mittels elektrischen Stromes (Versuche an einem Präparat nach Starling).

3. Bei Apokodein ist die Phase der Herabsetzung oder des Schwundes der Erregbarkeit eine vorübergehende Erscheinung, da durch eine dauernde Durchspülung der Nebennierengefäße mit reiner Ringer-Locke'schen-Lösung oder mit defibriertem Blute eine mehr oder weniger völlige Wiederherstellung der Sensibilität der Nebenniere gegenüber den genannten Analysatoren (Nikotin, elektrische Reizung) erlangt wird.

4. Die Versuche bestätigen somit die pharmakologische Verwandtschaft der Nebenniere mit den sympathischen Ganglien.

НАБЛЮДЕНИЯ НАД КРОВООБРАЩЕНИЕМ В ПОЧКЕ ЛЯГУШКИ.¹*Н. В. Раева.*

Из физиол. лабор. Ленингр. медиц. ин-та. Зав.-проф Л. А. Орбели.

Факт возможности непосредственного наблюдения над кровообращением в почках живых амфибий (тритонов) был установлен еще в 1878 г. Нуссбаумом (Nussbaum) (1).

Нуссбаум, занятый в основном подтверждением секреторной теории мочеотделения Боуманна и данных Гейденгайна, говорящих в пользу той же теории, еще тогда предложил в качестве метода, который мог бы с уверенностью установить участие в почечной секреции каждого из двух элементов почек — гломерул и эпителия извитых канальцев, — исключить клубочки из ненарушенной циркуляции почек и через инъекцию различных растворов в кровь исследуемых животных, получить различного рода секрецию мочи. В отношении млекопитающих это предложение не могло быть выполнено, в виду того, что кровоснабжение клубочков (*vasa afferentia*) и мочевых канальцев (*arteriolae rectae*) идет из одного источника — из почечной артерии. Амфибии же привлекали внимание исследователей наличием почечной воротной вены, почему лягушка и была предложена в качестве экспериментального животного. Но прежде чем приступить к основным своим исследованиям, Нуссбауму (2) удалось наблюдать под малым увеличением микроскопа (Zeiss oc. III) полную картину кровообращения в почках живых тритонов, именно: артериальную, портальную, венозную системы почек, баумановские капсулы, мальпигиевы клубочки и циркуляцию крови в их капиллярах; и тогда же (путем перевязки почечной артерии), с определенностью, уста-

¹ Доложено на заседании Русского физиологического общества им. И. М. Сеченова 13 июня 1929 г.

новить независимость в кровоснабжении мальпигиевых клубочков, питающихся из почечной артерии, и мочевых канальцев, получающих кровь, как из почечной воротной вены, составляющейся из вен нижних конечностей, так и из *vas efferens* клубочков.

Таким образом, Нуссбаум, воспользовавшись возможностью непосредственного наблюдения над кровообращением в почках живых амфибий постольку, поскольку это было необходимо для его основных работ, не отметил его значения, как метода для дальнейших исследований. Да и сама теория Боуманна, в пользу которой были направлены данные Нуссбаума, встретила много противников в лице Людвига, Германна и др., вследствие чего факт возможности наблюдения над кровообращением в почке живых амфибий был оставлен без внимания в момент его появления, а потом и совершенно забыт почти на полвека.

Только в 1921 г. американский фармаколог Ричардс (Richards) ⁽³⁾ описал свои наблюдения над кровообращением в почке лягушки, где отметил появление тока крови то в одном капилляре мальпигиева клубочка, то в другом. ¹ Вторая работа Ричардса и Шмидта (Schmidt) ⁽⁴⁾ дает более широкую картину механизма кровообращения в почке лягушки. ²

Наблюдения Ричардса и Шмидта были проведены на *Rana ripiens* под наркозом (уретан или кураре) при малом увеличении монокулярного микроскопа (увеличение от 44 до 65) и падающем свете от дуговой лампы, который проходил через прямоугольный сосуд 50 мм толщины, наполненный метиленовой синькой.

Названные авторы на основании своих наблюдений и опытов пришли к следующим выводам: ³ 1) мальпигиевы клубочки делятся на активные и инактивные; 2) число активных меняется

¹ Мы не могли познакомиться с этой работой в оригинале из-за отсутствия литературы за эти годы, так что детали работы, так же как и методическая сторона, остались для нас неизвестными.

² Эта работа была нами выписана и получена тогда, когда вся методическая часть и целый ряд наблюдений были нами проделаны самостоятельно.

³ Необходимо указать, что мы здесь останавливаемся только на тех выводах, которые имеют прямое отношение к нашим исследованиям, оставляя в стороне целый ряд интереснейших данных, которые послужат предметом наших последующих работ в этом направлении.

как спонтанно, так и в зависимости от различных влияний (раздражение нервов, изменение состава крови, путем введения различных веществ, зажатие аорты); 3) раздражение электрическим током центрального конца п. *ischiadici*, а также и *gami communicantes V* и *VI* спинномозговых нервов, дает уменьшение числа активных клубочков; 4) отдельные капилляры одного и того же клубочка не находятся в постоянной равномерной деятельности, а попеременно чередуют покой с деятельностью; 5) подобные изменения в циркуляции гломерул являются результатом изменений в артериолах, а не сокращения и расслабления стенок их капилляров.

Японцы К. К. Тамура, Миамура, Нишина и Нагасава (Tamura, Miyamura, Nishina a. Nagasawa, 1925) ⁽⁵⁾, наблюдавшие клубочки по методу Ричардса, описали циркуляцию в них, идущую постоянно и равномерно в нормальных условиях. Активных и неактивных клубочков (Ричардс), так же как и ритмичности в деятельности, как самих клубочков, так и отдельных капилляров одного и того же клубочка, авторы не могли отметить. Только сильный уретановый наркоз или потеря крови и др. вызывали изменения в токе крови, остановку или пульсацию.

Гаймэн и Стар (Hayman a. Staar, 1925) ⁽⁶⁾ в своей работе с кровообращением в почках млекопитающих (кроликов) пришли к заключению, что не все клубочки работают одновременно, а только та их часть, которая необходима для экскреторной функции почек в данный момент. Гистологические исследования (окраска Янус-грюн) показали следующее: введение в кровь сосудорасширяющих веществ (NaCl, кофеин) вызывало сильное увеличение числа клубочков против нормы, сосудосуживающие (адреналин, CO₂), а также раздражение п. *splanchnici* уменьшали количество клубочков против нормы, оставляя функционирующими только 10% нормы.

Краузе (Krause, 1927) ⁽⁷⁾ в гистологических исследованиях почек кроликов, кошек и собак с введением туши в *art. renalis* в течение 10 — 20 сек. и внезапном прекращении тока крови в почках, пришел к выводу, что только на основании ритмического открытия и закрытия клубочков могло быть отсутствие краски в одних и присутствие ее в других.

Фонвиллер и Сульцер (Vonwiller и Sulzer, 1927) ⁽⁸⁾ под малым увеличением микроскопа при падающем свете наблюдали в почке лягушки тончайшие артерии, вены, мальпигиевы клубочки и извитые каналцы, которые становились ясно видимыми только после введения масла в мочеточник. При введении под кожу ($0,05 \text{ см}^3$) питуитрина авторы наблюдали замедление кровяного тока.

Надо отметить, что в пользу взглядов Тамура, Миамура, Нишина и Нагасава, о том, что деление клубочков на активные и инактивные и ритмичность в их деятельности не соответствует действительности, говорит их последующая работа [Тамура, Миамура, Нишина, Нагасава и Хосойя (Hosoya) ⁽⁹⁾], где они изучали изменения в гломерулах, капсулах и тубулах во время диуреза (введение в кровь Na_2SO_4 , мочевины, глюкозы и др.) и нашли или замедление, или ускорение циркуляции в гломерулах, увеличение размеров каждого клубочка, расширение как капсул, так и тубул, но не переход ранее неактивных клубочков в активные, как это имело место в работе Ричардса и Шмидта.

В лабораториях проф. Л. А. Орбели физиологии почек отведено значительное место, ряд исследователей в течение последних лет заняты этим труднейшим вопросом физиологии. Метод Ричардса открыл громадные возможности к ряду новых работ [Уирн (Wearn) и Ричардс ⁽¹⁰⁾, Уайт (White) и Шмидт ⁽¹¹⁾, Гаймэн и Ричардс ⁽¹²⁾, Тамура, Миамура, Нишина, Нагасава, Фукуда (Fukuda) и Хосойя ⁽¹³⁾, Граэм Эдуардс и Луиджи Кондорелли (Luigi Condorelli) ⁽¹⁴⁾ и др.], внесших ясность и ценнейшие данные в пользу рабочей фильтрационно-реабсорбционной гипотезы мочеотделения (Людвиг, Кешни (Cushny), Орбели). Ценность этих данных требовала необходимости убедиться в них с непосредственной очевидностью, почему проф. Л. А. Орбели и предложил мне заняться исследованиями в этом направлении и провести возможные наблюдения под биноккулярной лупой над кровообращением в почке лягушки.

Исследования производились на *Rana temporaria*, преимущественно на самцах маленького размера по следующей методике. Для обездвижения употреблялся кураре, который вво-

дился в спинной лимфатический мешок (1 *мл* на 20 *г* веса). Лягушка укреплялась в боковом положении на пробковой доске (толщиной 0,5 *см*) с отверстием (у одного продольного края доски) таким образом, чтобы поясничная область приходилась над отверстием. На боковой поверхности тела по аксиллярной линии разрезалась кожа, мышцы и брюшина. Кровотечение тщательно избегалось, в противном случае наблюдение над кровообращением становилось невозможным. Затем лягушка переводилась из бокового положения в спинное, внутренности осторожно ватным тампоном отводились в сторону, а почка слегка вытягивалась на лоскуте брюшины, выкроенном из ее пристеночной поясничной части; лоскут прикалывался булавками к пробковой доске так, чтобы основная масса почки приходилась над вышеупомянутым отверстием. Нижний лоскут кожи и мышц на нитке оттягивался от отверстия в сторону.

Наблюдения производились при проходящем свете от электрической лампы в 500 свечей под бинокулярной лупой (Zeiss oc. 4, objekt. A₂) с увеличением в 40 раз. Чтобы избежать высыхания, поверхность почки время от времени смачивалась рингеровским раствором. Через 10—15 мин. после операции можно было приступать к наблюдению. Удобной для наблюдений являлась вентральная поверхность почки, та ее часть, которая расположена между наружным краем ее и надпочечником. Дорсальная поверхность почки из-за большого скопления пигментных клеток в брюшине, покрывающей наружный край почки с этой стороны и из-за расположившейся главным образом на этой поверхности портальной почечной системы, для наблюдений является мало пригодной.

Отмечу однако, что до того момента, пока наблюдение над кровообращением для нас сделалось доступным, прошел ряд недель настойчивой работы, пока все детали были учтены и цель достигнута.

Картина следующая: с полной ясностью и отчетливостью (стереоскопическая картина), помимо артериальных, венозных и портальных сосудов, которые легко можно было отличить друг от друга по направлению тока крови, цвету крови и их стенкам, видны мельчайшие артериолы, капиллярные сети маль-

пигиевых клубочков с быстрым током кровообращения и баумановские капсулы.

Величина клубочков, форма расположения их капиллярных петель, количество этих петель, характер кровяного тока (по нескольку красных телец в ряд или одно за другим на некотором расстоянии) по отдельным капиллярам клубочка, несомненно, разнятся не только у различных лягушек, но и в почке одной и той же лягушки. Баумановские капсулы тоже варьируют по величине и форме. Почти всегда в поле зрения можно было видеть клубочки с активным током крови — активные клубочки — и такие, в которых ток крови отсутствовал и видны были только прозрачные овальной или круглой формы баумановские капсулы — инактивные клубочки.¹ Непосредственное наблюдение над кровообращением дает возможность видеть также факт перехода активных клубочков в инактивные и наоборот, спонтанно, без каких-либо внешних воздействий.

Данные из протокола опыта 23 марта 1928 г. В поле зрения 12 — 15 активных клубочков, 4 из них расположены пакетом, имеют широкопетлистые, полнокровные капилляры с быстрой циркуляцией. Через некоторое время один из этих клубочков бледнеет и наконец совершенно закрывается, видимой остается прозрачная капсула и слабо заметная, совершенно запустевшая, капиллярная сеть. По прошествии 35 мин. этот клубочек снова начинает наполняться кровью и 4-5 сек. было достаточно, чтобы он снова пришел в прежнее состояние.

В свою очередь отдельные капилляры одного и того же клубочка не являются непрерывно работающими, можно было наблюдать, как в одном из капилляров активного клубочка наступал или стаз или полное запустение, в то время как во всех остальных капиллярах того же клубочка ток крови продолжался, затем вернувшаяся активность первого, как бы сменялась стазом или запустением в других и т. д. Такая ритмичность в деятельности капилляров наблюдалась при нормальных условиях.

Что касается мочевых канальцев, то полностью проследить их не удастся из-за многочисленности кровеносных сосудов, но отдельные части их видны совершенно ясно.

¹ Что находится в полном соответствии с данными Ричардса и Шмидта, Гаймэна, Стара и Краузе.

После этих предварительных наблюдений мы перешли к экспериментальной части нашей работы, а именно к выяснению вопроса о влиянии тех или других раздражений поверхности кожи лягушки на кровообращение в почке, в клубочках. С этой целью, оставляя всю методическую часть неизменной, мы наносили на кожу лягушки в различные ее отделы различного рода раздражения, именно: механические (щипок), химические (5% серная кислота), температурные (теплые ванны 27—30° нижним конечностям или холодные около 0°) и электрические (70—65 мм расстояния катушек при одном аккумуляторе в первичной цепи индуктория) и одновременно наблюдали над кровообращением в почке.

С полной и отчетливой очевидностью можно было отметить, что каждый из указанных раздражителей, приложенный к коже лягушки, вызывал различное, но всегда значительное уменьшение количества активных клубочков, за счет перехода активных в инактивные, или, как мы говорили, клубочки закрывались. Нередко приходилось наблюдать закрытие всех клубочков, имеющих в поле зрения. Эффект зависел оттого, куда прикладывался раздражитель, всегда лучший эффект получался с кожи подбородка и верхних конечностей. Электрический раздражитель давал эффект через 25—50 сек. с ясно выраженным последствием, так что возвращение к норме наступало через 40—60 сек., все другие раздражители давали более быстро наступающий эффект, именно 5—10 сек. и по прекращении действия раздражителя через 10—15 сек. наступало возвращение к норме.

Процесс закрытия клубочков происходит следующим образом: общий фон бледнеет, клубочки из полнокровных становятся все бледнее и бледнее, вместо густо усаженного кровяными тельцами тока крови, через их капилляры начинают пробегать красные кровяные тельца уже на некотором расстоянии друг от друга, которое все удлиняется и наконец, наступает полное закрытие: клубочки как бы тают, оставляя ясно видимой только капсулу. Такую картину мы наблюдали при малом увеличении микроскопа (Reichert, oc. № 2, objekt. № 3 × 65) и при большом увеличении (oc. № 2, objekt. № 5 × 200), особенный интерес представляет последнее, когда в поле зрения

1 или 2 клубочка и каждый величиной с 10- или 5-копеечную серебряную монету, совершенно ясно видны красные кровяные тельца с ядрами и стенки капилляров. Побледнение общего фона вызывается за счет сужения артериол и *vas afferens* настолько, что приток новых кровяных телец прекращается, а оставшиеся в петлях клубочка одно за другим как бы убегают в *vas afferens*, и клубочек остается совершенно запустевшим, имея форму ясно видимой розетки. После удаления раздражителя через несколько секунд видно, как первый эритроцит как бы врывается через *vas afferens*, а за ним быстро друг за другом второй, третий и т. д.

1. 24 апреля 1928 г. Самец, в. 19,4 г, 1 м кураре. В поле зрения — 8 активных клубочков. Механический раздражитель (щипок за верхнюю лапу) — 4 активн. клубочка.

2. 5 апреля 1928 г. Самец, в. 25,8 г, 2 м кураре. В поле зрения — 15 активн. клубочков. Химический раздражитель (5% серная кислота на подбородок) — 10 активн. клубочков.

3. 23 февраля 1928 г. Самец, в. 17,4 г, 1 м кураре. В поле зрения — 11 активных клубочков. Электрический раздражитель (70 — 75 мм расст. катуш., в течение 30 сек. к подбородку) — 0 активн. клубочков.

4. 24 февраля 1928 г. Самец, в. 20,9 г — 1 м кураре. В поле зрения — 8 активных клубочков. Электрический раздражитель (к верхн. лап. 70 мм расст. катуш. в течение 50 сек) — 0 активн. клубочков.

5. 12 мая 1928 г. Самец, в. 18,4 г, 1 м кураре. В поле зрения — 5 активных клубочков. Теплая ванна нижним конечностям 15 сек. 0 активн. клубочков.

6. 10 марта 1928 г. Самец, в. 19,8 г, 0,1 кураре. В поле зрения — 3 активных клубочка. Холодная ванна 0° — 15 сек. нижним конечностям — 0 активных клубочков.

С целью выяснения вопроса, идет ли это влияние чисто рефлекторным путем (от чувствительных и температурных рецепторов кожи по афферентным нервам в спинной мозг, а оттуда через пограничный симпатический ствол к сосудам почки¹ или аксон-рефлекторным, мы поставили опыты с разрушением центральной нервной системы. Соблюдая в остальном неизменность условий опыта, мы увидели, что ни один из применяемых

¹ Относительно иннервации капилляров клубочков известны данные Смирнова (19), что безмякотные волокна входят в мальпигиев клубочек, идут вдоль *vas afferens* и достигают капилляров клубочка; природа их неизвестна.

выше раздражителей не внес никаких изменений в наблюдаемое кровообращение.

Самец с разрушенной центральной нервной системой. В поле зрения 4 деятельных клубочка. Общее кровообращение вялое. После разрушения прошло 30 мин. Раздражение кожи различными раздражителями в разных местах не дает никакого эффекта.

С целью проверки аксон-рефлекторной связи в данном случае раздражалась кожа брюшка, внутренние и верхние поверхности бедер—эффект отсутствовал, изменений как в деятельности клубочков, так и общего кровообращения не было, отсюда ясно, что это влияние осуществляется по типу обычного рефлекса.

В соответствии с этим стоит дальнейшая группа опытов с непосредственным раздражением симпатических нервов, идущих к почке.

Раздражались *rami communicantes* IV, V, VI спинно-мозговых нервов по следующей методике (Лэнглей и Орбели) (21): периферические ветви IV, V, VI спинномозговых нервов брались на лигатуру, перевязывались и отделялись от своих корешков у места выхода из межпозвоночного отверстия, после чего каждый из них служил держалкой для соответствующего *ramus communicans* пограничного симпатического ствола. *Rami communicantes* накладывались на укрепленные здесь же на пробковой доске тончайшие электроды и силой тока в 90—100 мм расстояния катушек при одном аккумуляторе в первичной цепи индуктория раздражались в течение 4—5 сек.

Наступало почти немедленное закрытие клубочков в той части, которая соответствовала зоне распространения нервных волокон раздражаемого нерва с предшествовавшим побледнением общего фона.

1. 15 мая 1928 г. Самец, в. 17,2 г — 0,05 м кураре. Отпрепарованы *rami comm.* IV, V, VI спинномозг. нервов. В поле зрения — 2 активных клубочка. Раздражение *rami comm.* IV спинномозг. нерва — 0 активных клубочков. Через 1 мин. возвращение к норме. Раздражение *rami comm.* V, VI спинномозг. нервов — та же картина.

2. 10 мая 1928 г. Самец, в. 21,0 г — 1 м кураре. В поле зрения — 6 активных клубочков. Раздражение *rami comm.* V и VI спинномозг. нервов. Через 4—5 сек. — 2 активных клубочка.

Обсуждение результатов наблюдения.

Все наши наблюдения сводятся в конце концов к тому, что капилляры мальпигиевых клубочков, как и сами клубочки в целом, не есть непрерывно равномерно работающие образования, но подобно капиллярам в других частях тела, как это доказано Штейнахом (Steinach) и Каном (на мигательной перепонке лягушки), Эббеке (Ebbecke) (на плавательной перепонке лягушки) и Кругом⁽¹⁵⁾ (под бинокулярным микроскопом на мышцах млекопитающих и лягушек) разнообразно меняют как свои размеры (сокращение и расслабление), так и число (закрытие и открытие) спонтанно и под влиянием различных условий: рефлекторные раздражения с поверхности кожи, непосредственное раздражение электрическим током симпатических нервов, а по Ричардсу и изменение состава крови. Что число и размеры как капилляров одного клубочка, так и самих клубочков сильно варьируют, доказано коррозионными препаратами почки лягушки Гаймэном⁽¹⁶⁾, а также и Морисоном (Morison)⁽¹⁷⁾ на почках млекопитающих.

Возникает вопрос: есть ли эти сокращения и расслабления капилляров пассивное следствие изменений в артериальном давлении или самостоятельные сокращения их стенок? Ричардс и Шмидт в своих наблюдениях из-за трудности точно, с уверенностью видеть самостоятельные сокращения и расслабления стенок капилляров клубочков, оставляют этот вопрос открытым, указывая, что в подобного рода изменениях капилляров клубочков немалую роль могут играть изменения в артериолах. Однако в пользу самостоятельных сокращений капилляров говорит ритмичность в деятельности отдельных капилляров, происходящих от одной и той же артериолы, когда полное запустевание одного из них сменяется активным током крови в другом и наоборот. Другой факт приводится Ричардсом и Шмидтом, когда зажатие аорты выше места происхождения ренальной артерии вызывало самостоятельное сокращение стенки капилляров, начавшееся с дистального конца и прогрессирувавшее к проксимальному. В результате наших наблюдений можно сказать только одно: до тех пор, пока не будет сделано специальное исследование относительно присутствия кле-

ток Руже в капиллярах гломерул (как это сделано В им т р у п о м (Vimptrup) ⁽²⁰⁾ для капилляров других областей), решение вопроса о самостоятельных сокращениях и расслаблениях ¹ не может быть окончательно, так как даже большое увеличение микроскопа Рейхерта не давало убедительной ясности.

Большое увеличение дало возможность с очевидностью убедиться в том, что при действии всех применяемых нами кожных раздражителей, а также и при раздражении *rami communicantes* IV, V, VI спинномозговых нервов, наступающее побледнение общего фона имело место за счет сужения мельчайших артериол и *vas afferens* настолько, что красные кровяные тельца уже не могли пройти, плазма же крови («*plasma Skimming*» — по Крогу) вымывала последние остатки эритроцитов через *vas efferens*, оставляя свободно расположившуюся, совершенно запустевшую розетку из петель капилляров.

Второй вопрос, возникающий в наших исследованиях, решается так же трудно, как и предыдущий, именно: чем регулируется переменение в деятельности клубочков и их капилляров? Ричардс и Шмидт полагают, что оно зависит от антагонизма между нервными или химическими сосудосуживающими влияниями и сосудорасширяющим влиянием недостатка кислорода, наступающими после прекращения циркуляции в маленьких артериолах.

Крог думает, что эта регуляция происходит под влиянием продуктов метаболизма или недостатка кислорода, а может быть и гипофизарного гормона, который постепенно исчезает из крови капилляров во время их закрытия. ²

Исходя из гистологических работ А. Красусской ⁽²²⁾, Лэнглея ⁽²³⁾ и Мак Каллума (Mac Callum) ⁽¹⁸⁾ на коррозионных препаратах почек млекопитающих (кошек, собак, кроликов, морских свинок), а также и работы Гаймэна на коррозионных препаратах почек лягушки, что прямых анастомозов между ренальными артериями, помимо мальпигиевых клубочков нет, в противоположность данным Нуссбаума, и что, следо-

¹ Литературы по этому поводу нам достать не удалось.

² Необходимы дальнейшие исследования для решения и этого вопроса.

вательно, вся артериальная кровь идет исключительно через гломерулы, можно заключить, какое громадное значение имеет ритмичность в деятельности как клубочков, так и их капилляров, лабильность фильтрующей поверхности, каждый раз находящейся в соответствии с экскреторными надобностями организма, а также и для количества и состава фильтрующейся жидкости.

Выводы.

Удалось отметить следующие факты:

1. Различный вид как самих клубочков (различной формы и величины капиллярная сеть), так и баумановских капсул различной формы и величины.

2. Всегда в поле зрения можно было видеть часть активных клубочков и часть инактивных.

3. Вид капилляров одного и того же клубочка постоянно менялся (активный ток крови сменялся стазом или полным запустением отдельных капиллярных петель).

4. Механические, химические (5% серная кислота) и электрические (70—65 мм расстояния катушек при одном аккумуляторе в первичной цепи индуктория) раздражения кожи вызывали закрытие клубочков и побледнение общего фона.

5. Раздражение *rami communicantes* IV, V, VI спинномозговых нервов вызывало побледнение общего фона и закрытие клубочков в той части почки, которая соответствовала зоне распространения нервных волокон раздражаемого нерва.

6. Применение холода или тепла к лапкам (ванны со льдом или теплые ванны) вызывало закрытие клубочков нижнего отдела почек, а также и побледнение общего фона этого отдела.

7. Влияния, указанные в пунктах 4 и 6, осуществляются по типу обычного рефлекса на сосуды почек (артериолы и *vas afferens*).

В заключение приношу глубокую благодарность проф. Л. А. Орбели, проявившему большой интерес к моей работе, за постоянное руководство и указания во всех моих исследованиях.

(Поступила в Редакцию 20 апреля 1929 г.)

ЛИТЕРАТУРА.

1. Nussbaum. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 60, 1878. — 2. Nussbaum. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 70, 1878. — 3. Richards. Цит. по Крору (15). — 4. Richards and Schmidt. Amer. J. of Physiol. V. 71, 1924 — 1925. — 5. Tamura, Miyamura, Nishina a. Nagasawa. Ref. Berichte über die ges. Phys. 44, 1928 — 6. Hayman a. Staar. Ref. Berichte über die ges. Physiol. 40, 1927. — 7. Krause. Ref. Berichte über die ges. Physiol. 43, 1928. — 8. Vonwiller u. Sulzer. Ref. Berichte über die ges. Physiol. 44, 1928. — 9. Tamura, Miyamura, Nishina, Nagasawa a. Hosoya. Ref. Berichte über die ges. Physiol. 44, 1928. — 10. Wearn a. Richards. Amer. J. of Physiol. 71, 1924 — 1925. — 11. White a. Schmidt. Ref. Berichte über die ges. Physiol. 1926 — 1927. — 12. Hayman a. Richards. Ref. Berichte über die ges. Physiol. 40, 1927. — 13. Tamura, Miyamura, Nishina, Nagasawa, Fukuda a. Hosoya. Ref. Berichte über die ges. Physiol. 44, 1928. — 14. Graham, Edwards a. Luigi Condorelli. Amer. J. of Physiol. 86, 1928. — 15. Krogh. The anatomy and physiology of capillaries. — 16. Hayman. Amer. J. of Physiol. 86, 1928. — 17. Morison. Amer. J. of anat. 37, 1926. — 18. Mac Callum. Amer. J. of anat. 38, 1926. — 19. Смирнов. Цит. по Крору (15). — 20. Vimprtrup. Цит. по Крору (15). — 21. Langley a. Orbeli. J. of Physiol. Vol. XLII, № 2, 1911. — 22. А. Красуская. Изв. СПб. биологич. лабор., т. VII, вып. II, 1904. — 23. Langley. J. of Physiol., vol. 60, № 5 — 6.

BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE BLUTZIRKULATION IN DER FROSCHNIERE.

Von N. V. Rajewa.

Aus dem Physiologischen Laboratorium des Leningrader Medizinischen Instituts. (Vorstand Prof. L. A. Orbeli.)

Von Verfasserin wurde eine Reihe von Beobachtungen an Froschnieren angestellt. Mit Hilfe einer binokulären Lupe, bei 40-maliger Vergrößerung war es vollkommen möglich die Bowman'schen Kapseln sowie den Blutumlauf in den Glomeruli, kurz gesagt die ganze Dynamik der Blutzirkulation in der Froschniere zu beobachten. Es wurden folgende Tatsachen festgestellt.

1. Ein verschiedenes Aussehen der Glomeruli (ein Kapillarnetz von verschiedener Form und Grösse) sowie der Kapseln (von verschiedener Form und Grösse).

2. Man konnte stets in demselben Gesichtsfeld «aktive» und «inaktive» Glomeruli sehen.

3. Das Aussehen der Kapillaren eines und desselben Glomerulus änderte sich fortwährend (der aktive Blutstrom wechselte mit einer Stase oder einer völligen Verödung einzelner Kapillarschlingen ab).

4. Mechanische, chemische (5% Schwefelsäure) und elektrische (Induktionsstrom bei 70—65 mm. Rollen abstand und einem Akkumulator in der primären Stromkette) Hautreizung rief einen Verschluss der Glomeruli und ein Abblassen des ganzen Feldes.

5. Die Reizung der Rami communicantes der IV, V und VI Spinalnerven rief ein Abblassen des ganzen Feldes und einen Verschluss der Glomeruli in derjenigen Partie der Niere hervor, welche der Verbreitzungszone der Nervenfasern des gereizten Nerven entspricht.

6. Die Einwirkung von Kälte oder Wärme auf die untere Extremitäten (Eisbäder oder warme Bäder) rief einen Verschluss der Glomeruli des unteren Abschnitts der Niere, sowie ein Abblassen des ganzen Feldes dieses Abschnitts hervor.

7. Alle festgestellten Tatsachen stehen im völligen Einklang mit den Angaben von Richards.

О ДЕЙСТВИИ ЭРИТРОФЛЕИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ.

Сообщение I.

О влиянии эритрофлеина на просвет периферических сосудов.

А. М. Васильев.

Из фармакологической лаборатории Л. М. И. Зав. А. А. Лихачев.

Среди сердечных средств имеется вещество *Erythrophleinum*, добываемое из коры дерева *Erythrophleum guinense*, полученное Мерком (Merck) в виде *Erythrophleinum sulfuricum* и *E. hydrochloricum*.

Это вещество интересно в том отношении, что, оказывая на сердечную мышцу возбуждающее действие подобно дигиталису [Брунтон, Гарнак (Brunton ⁽¹⁾, Harnak ⁽²⁾ и ⁽³⁾, Стадельман (Stadelmann ⁽⁴⁾ и др.), оно по своему химическому строению является не глюкозидом, как группа дигиталиса, а алкалоидом.

В виду возможности получения алкалоида в чистом виде, эритрофлеин предлагается в качестве стандарта при исследовании ценности листьев дигиталиса [Гольберг ⁽⁵⁾].

Однако, эритрофлеин далеко не достаточно обследован в своем действии на сердечно-сосудистую систему. Указания Брунтонна на сосудисто-суживающее действие не может считаться достаточным, так как он не имел чистого вещества, и в его препарате могло быть пикротоксиноподобное вещество, вызывающее спазм сосудов.

Выяснить как действует эритрофлеин на сосуды — и прежде всего на периферические — мне представлялось интересным.

С этой целью мною было поставлено 30 опытов на изолированных ушах кролика по методу Кравкова-Писемского. Эритрофлеин был взят сернокислый. Растворы готовились в Рингер-Локковской жидкости, разведения эритрофлеина были от 1:2 млн до 1:1 т. Эритрофлеин применялся 94 раза.

Ринг.-Локк. для большинства опытов готовился на фильтрованной невиской воде. Давление = 65 см. Количество протекавшей жидкости в первых 22 опытах определялось счетом капель, лишь иногда проверялось измерением объема; последующие 8 опытов с концентрацией от 1:100 т. до 1:10 т. были проведены при одновременном определении и числа капель и объема. Для того чтобы полученные мною данные можно было сравнивать с имеющимися литературными данными о

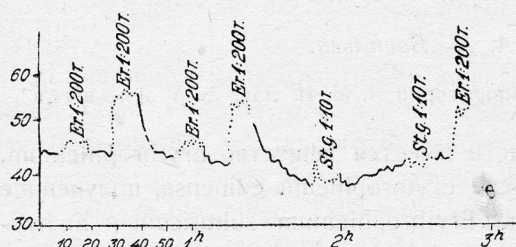


Рис. 1. Изменения тока жидкости через сосуды изолированного уха кролика. Абсцисса — время в мин. Ординаты — число падающих за 1 мин. капель. *Er.* — Erythrophleinum. *Stg.* — Strophantinum.

действии на сосуды уха веществ группы дигиталиса, мною были произведены на тех же опытных ушах пропускания digitalini cryst. (7 раз) и g-Strophantini (Мерка) (8 раз). Яды пропускались обычно 10 мин., в некоторых опытах дольше (20 мин.).

Оказалось, что разведения эритрофлеина 1:2 млн — 1:1 млн эффекта не давали; разведения 1:800 т. — 1:1 т. вызывали увеличение числа капель за 1 мин.

Характер изменения числа капель представлен в кривой оп. 15 (рис. 1), типичной и для всех других опытов. С началом пропускания яда количество жидкости тотчас увеличивалось, нарастая довольно круто, через 2 - 3 мин. достигая почти максимума, и в дальнейшем число капель держалось почти равномерно, увеличиваясь весьма немного (1 — 3 капли). При смене яда на нормальную жидкость число капель легко возвращалось к предшествовавшей норме, при слабых разведениях (до 1:100 т.) в течение ближайших 3 — 4 мин., при разведениях 1:10 т. и выше минут через 10 — 15. Таким образом

эритрофлеин хорошо отмывается и не вызывает длительного последствия. Повторное применение одной и той же концентрации на одном и том же ухе вызывало одинаковые изменения. Произведенные несколько раз одновременно со счетом капель определения объема показали, что параллельно числу капель возрастает и объем,—причем это увеличение находилось в зависимости от концентрации яда: с повышением концентрации число капель и количество протекавшей жидкости увеличивались больше. Соотношение между концентрацией растворов и увеличением числа капель, выраженным в процентах по отношению к предшествовавшей норме, дано в табл. 1; его графическое изображение представлено сплошной черной линией на кривой I (рис. 2).

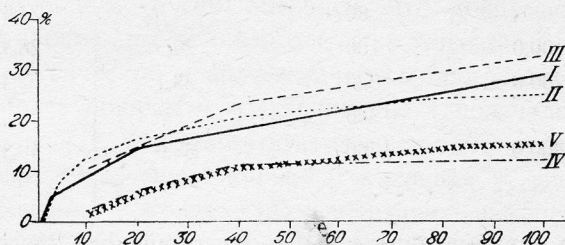


Рис. 2. Соотношение между концентрацией растворов и количеством капель и объемом. По линии абсцисс отмечены концентрации эритрофлеина в *м* на 1 л Р.-Л.; ординаты — увеличение числа капель и объема в процентах по отношению к предшествовавшей норме. I. Увеличение числа капель в зависимости от концентрации по данным первых 22 опытов. III. То же, по данным последующих 8 опытов. IV. Увеличение объема, по данным последних 8 опытов. II и V — соотношение между геометрической ($q = 2$) и арифметической ($r = 4$) прогрессиями.

Анализ представленной кривой показывает, что при нарастании концентраций в геометрической прогрессии увеличение числа капель идет в арифметической прогрессии, т. е. как будто реакция сосудов уха на эритрофлеин подчиняется закону Вебер-Фехнера.

В табл. 1 за знаменателя геометрической прогрессии (q) принято число 2, а за разность арифметической (r) число 4. Соотношение этих пропорций представлено на кривой II (рис. 2).

ТАБЛИЦА 1.

Концентр. в <i>мл</i> на 1 <i>л</i>	:/: ($q=2$)	Средн. расш. сосуд. (в %)	·/. ($r=4$)
0,5	—	0	—
1,0	—	0	—
1,25	1,25	1,8	0,4
2,5	2,5	4,4	4,4
5,0	5	5,7	8,4
10,0	10	8,7	12,4
20,0	20	14,6	16,4
40,0	40	18,5	20,4
	80		24,4
100,0	160	29,5	28,4
200,0	320	33,1	32,4
	320		
1000,0	1280	38,0	40,4
		е	

Как видно, кривые опыта (I) и соотношения прогрессий (II) весьма близки. То же получается при других значениях q и r . За 2-й член арифметической прогрессии (увеличение при концентрации 1 : 400 т.) принято 4,4. Полученное соотношение между изменениями числа капель вытекающей жидкости и концентрациями растворов представлялось весьма интересным, но в виду того, что нет уверенности в неизменности величины капли, оставалось неизвестным, подчиняется ли объем тому же правилу.¹

С целью выяснить этот вопрос мною было поставлено еще 8 опытов на изолированных ушах кроликов с применением концентраций 1 : 100 т. — 1 : 10 т., т. е. тех концентраций, которые, согласно предыдущим опытам, давали более заметное действие. Истечение жидкости определялось одновременным счетом числа капель и измерением объема.

¹ См также возражения проф. Николаева. Труды III съезда физиологов.

Число капель, также как и в первых опытах, с возрастанием концентрации увеличивалось. При больших концентрациях увеличение числа капель было в общем также больше.

Средние изменения числа капель, в зависимости от концентрации, нанесены на кривой III (рис. 2).

Как видно из кривой, она носит тот же характер, что и полученная раньше (кривая I, рис. 2), и лежит в тех же пределах. Одновременное определение объема показало, что он также нарастает с нарастанием концентраций, но менее круто, чем число капель, и что при концентрации 1 : 25 т. он почти достигает предела, и дальнейшее увеличение его незначительно (кривая IV, рис. 2).

Изменение объема подчиняется тому же закону, что изменение числа капель, с той разницей, что совпадение кривой изменения объема по данным опыта и кривой соотношения между геометрической и арифметической прогрессиями оказалось еще более полным и в 3 точках из 4 получилось полное совпадение их, т. е. изменения объема еще полнее соответствуют теоретически вычерченной кривой (см. кривая V, рис. 2).¹

При сравнении 2 кривых, показывающих изменения числа капель (I и III, рис. 2), с кривой изменений объема (кривая IV, рис. 2), можно заметить, что, если при концентрации 1 : 100 т. — 1 : 25 т. изменения, выраженные в процентах по отношению к предшествовавшей норме, идут более или менее параллельно, то при дальнейшем увеличении концентрации нарастание объема значительно отстает от нарастания числа капель. Отсюда можно было предположить, что растворение эритрофлеина

¹ Из 65 пропусков эритрофлеина первых 22 опытов, давших материал для этой кривой и таблицы 1, учтено лишь 48; 8 исключены как поставленные на ухах, дававших качественно ту же, но количественно слишком слабую реакцию не только на эритрофлеин, но и др. яды; 4 — как поставленные в поздние сроки (3 — 5 день) и 5 — при которых было получено уменьшение числа капель, о чем подробнее будет сказано ниже.

Кривая V, рис. 2 представляет собой повторение кривой II того же рисунка; при получении ее принята та же разность для арифметической прогрессии (4) и тот же знаменатель для геометрической (2); за первый член арифметической прогрессии принято число 1,5, равное процентному увеличению объема при пропуске эритрофлеина в разведении 1 : 100 т.

в Р.-Л. жидкости понижает поверхностное натяжение и уменьшает величину отдельной капли. Действительно, произведенные сталагмометром определения величины капли нормальной, не пропущенной через ухо Р.-Л. жидкости, подтвердили, что поверхностное натяжение капли под влиянием эритрофлеина уменьшается. Так как в последних 8 опытах одновременно определялось число капель и объем вытекавшей из вен уха жидкости, то представлялось возможным вычислить изменение величины капли в условиях опыта.

В опыте величина капли также уменьшалась, и притом интересно отметить, что изменения величины капли в опыте были более значительны, чем при определении сталагмометром: при концентрации 1 : 100 т. по определению сталагмометром

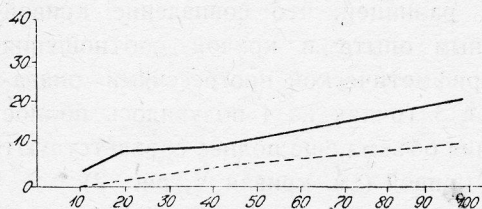


Рис. 3. Увеличение числа капель в единице объема Р.-Л. жидкости под влиянием эритрофлеина в процентах предшествовавшей норме; I — прерывистая кривая — по определению сталагмометром (без пропускания через ухо); II — сплошная кривая — по пересчетам данных опыта на изолированном ухе. По линии абсцисс — концентрация эритрофлеина в *мл* на 1 *л*; ординат — процентное увеличение.

число капель в 1 объеме не менялось по сравнению с числом капель в норм. Р.-Л., в опыте число капель увеличивалось на 30%; при концентрации 1 : 10 т. сталагмометр дал + 10%; опыт + 20%. Отсюда можно думать, что эритрофлеин не только сам понижает поверхностное натяжение жидкости, но и способствует вымыванию каких-то веществ,

понижающих ее поверхностное натяжение (см. рис. 3 и табл. 2).

Изменением поверхностного натяжения можно объяснить более значительный подъем кривой числа капель, что же касается изменения объема, то оно вероятно складывается из 2 факторов: понижения поверхностного натяжения жидкости и расширения сосудов. За расширение сосудов говорит то обстоятельство, что увеличение объема в некоторых опытах давало значительные цифры до 40%, что, конечно, не может объясняться сравнительно небольшими изменениями поверхностного натяжения жидкости.

Увеличение числа капель и объема протекающей жидкости представляет обычную картину при действии эритрофлеина на сосуды уха, однако, в 5 случаях (из 94) я получил иную картину: при первом на данном ухе пропускании эритрофлеина число капель вначале не увеличивалось, а уменьшалось. Особенно резко это было выражено в опыте 2 (рис. 4).

ТАБЛИЦА 2

Жидкость	Число определений	Колебания объема капли в 0,001 см ³	Средн. велич. капли по данным опыта в 0,001 см ³	Число кап. в стаглагометре	Число капель в 1 объеме	
					По данным опыта	По определ. стаглагометра
N. P. - Л.	28	114—100	106	70	100	100
Erhytroph. 1:100 т.	7	109—98	103	70	103	100
» 1:50 »	7	102—94	98	—	108	—
» 1:25 »	6	100—90	97	73	109	104
» 1:10 »	8	93—84	88	77	120	110
» 1:5 »	—	—	—	81		

В этом опыте, уже в предшествующей норме наблюдались резкие спазмы сосудов, то же имелось в первые минуты смены нормы, на само по себе мало активное разведение эритрофлеина 1:500 т. В 4 других опытах наблюдалось сравнительно небольшое уменьшение числа капель (3—10%), лишь при первом пропускании яда (один раз повторно), в дальнейшем на тех же ушах, при тех же концентрациях получилось, как обычно, увеличение числа капель.

То обстоятельство, что уменьшение числа капель наблюдалось при первом пропускании яда, что наиболее резко оно выражено на ухе, дававшем резкие спазмы еще в предшествовавшей норме и притом при концентрации мало активной (1:500 т.), заставляет меня высказать предположение, что в этих опытах имелось дело с повышенно-возбудимым сосудо-

суживающим аппаратом уха. Эта повышенная возбудимость могла быть вызвана или индивидуальными особенностями, или, быть может, болезненными раздражениями при изоляции уха (в опыте 2 кролик во время отрезания уха кричал). Интересно, может быть, отметить, что 3 случая из 5 падают на 2 уха одного и того же кролика (белого).

На одном из ушей определялась сосудистая реакция на 3, 4, 5-й день изоляции уха. Сосудо-расширяющее действие эритрофлеина в эти поздние сроки исследования было выра-

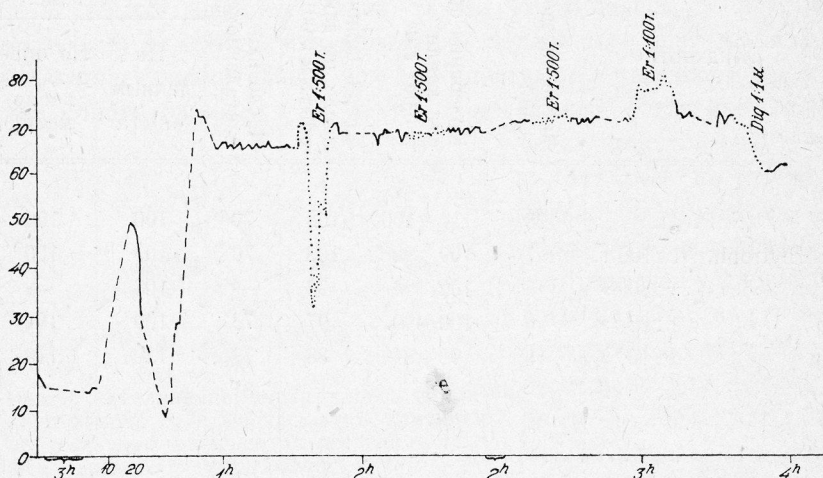


Рис. 4. Опыт 2. Изолированное ухо кролика. Спазмы сосудов в предшествовавшей норме и под влиянием первого пропускания эритрофлеина. Dig. — дигиталин.

жено значительно более резко, чем на 1-й или 2-й день и было более стойким: сосуды в последующей норме, в течение полу-часа, оставались более широкими, чем в предшествующей норме. Уменьшение тока жидкости под влиянием эритрофлеина в эти поздние сроки не наблюдалось ни разу, хотя бы то же ухо в 1-й день такую реакцию давало.

Дигиталин Мерка в разведениях от 1:1 м.— 1:100 т. во всех случаях вызывал сужение сосудов (от 3,5 до 61%). g-Strophantinum Мерка применялся в разведениях 1:800 т.— 1:10 т. и вызывал при концентрации 1:10 т. как расширение (до 13%), так и сужение (до 21%), слабые концентрации исте-

чения жидкости не меняли, т. е. с этими веществами мною получались такие же данные, как у других авторов (Шкавера) (6), а это дает мне право сделать вывод, что эритрофлеин действует иначе, чем эти яды: в противоположность сосудосуживающему действию дигиталина и не вполне характерному действию строфантина эритрофлеин обладает характерным сосудорасширяющим действием, увеличивающимся с нарастанием концентрации.

Данные, изложенные в настоящей работе, могут быть кратко представлены в виде следующих выводов.

1. *Erythrophleinum sulfuricum* в малых концентрациях (1:2 млн — 1:1 млн) заметного действия на просвет сосудов изолированного уха не оказывает; в разведениях более значительных вызывает усиление тока, выражающееся в увеличении числа капель и объема вытекающей жидкости.

2. При увеличении концентрации растворов в геометрической прогрессии число капель и объем увеличиваются в арифметической прогрессии, т. е. изменение протекания идет согласно закона Вебер-Фехнера. Можно только заметить, что увеличение числа капель, выраженное в процентах по отношению к предшествовавшей норме, несколько больше, чем соответствующее увеличение объема.

3. В определениях сталагмометром эритрофлеин дает уменьшение поверхностного натяжения Р.-Л. жидкости.

4. Уменьшение поверхностного натяжения вытекающей из вен уха жидкости больше, чем определенное сталагмометром для соответствующей концентрации без пропускания через ухо.

5. Хотя уменьшение поверхностного натяжения и способствует увеличению объема вытекающей жидкости, но одного этого фактора недостаточно и надо допустить непосредственное воздействие яда на просвет сосудов (их расширение).

6. Расширение сосудов под влиянием эритрофлеина наступает быстро, в первые 2—3 мин., и держится довольно ровно за все время протекания яда.

7. Яд хорошо отмывается и просвет сосудов легко возвращается к предшествовавшей норме.

8. Повторное воздействие яда в одной и той же концентрации обнаруживает одинаковое действие на сосуды.

9. В редких случаях при первых пропусканиях эритрофлеина наблюдается сужение просвета, последующие пропускания тех же концентраций дают расширение сосудов.

10. Сравнение данных, полученных с эритрофлеином, с данными, полученными мною с дигиталином и строфантином, согласными с другими авторами, показывает, что действие эритрофлеина на просвет периферических сосудов прямо противоположно действию дигиталина и более постоянно в смысле расширения, чем действие строфантина.

(Поступила в Редакцию 15 апреля 1929 г.)

ЛИТЕРАТУРА.

1. Brunton a. Harnack. Transactions of the Royal Society, 1878. —
2. Harnack u. Zabrocki. Arch. f. exp. Pathol., 1882. — 3. Harnack. Berl. Klin. Wschr., 1895. — 4. Stadelmann. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 65, 1900. — 5. Гольберг. Дисс. СПб, 1912. — 6. Шкавера. Дисс. СПб, 1914.

ÜBER DEN EINFLUSS DES ERYTHROPHLEINS AUF DIE PERIPHERISCHEN GEFÄSSE.

Von A. M. Wassiljew.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium des Leningrader medizinischen Instituts. Vorstand prof. A. A. Lichatschew.

Der Verfasser hat die Wirkung von Erythrophleinum sulfuricum (Merck) auf den Durchmesser der Gefäße des isolierten Kaninchenohres studiert.

Die Menge der durchfließenden Flüssigkeit (R.-L.) wurde in einem Teil der Versuche nur durch die Anzahl der herausfließenden Tropfen im anderen durch gleichzeitiges Messen der Menge der ausgeflossenen Flüssigkeit bestimmt.

Der Verfasser kommt zu folgenden Ergebnissen.

1. Die Konzentrationen des Erythrophleins von 1:800 t. bis 1:10 tausend rufen eine Erweiterung der Gefäße des Kaninchenohres hervor.

2. Bei Vergrößerung der Konzentrationen in geometrischer Progression, nimmt die Erweiterung in arithmetischer Progression zu.

3. Erythrophleinum verringert die Oberflächenspannung der R.-L. Flüssigkeit.

4. Die Oberflächenspannung der Erythrophleinslösungen war vor Durchlassung durch die Gefäße (nach Bestimmung mittels eines Stalagmometers) geringer als dieselbe nach Durchlassung durch die Gefäße.

5. Die Veränderungen der Flüssigkeitsmenge können nicht nur durch physikalische Bedingungen erklärt werden, sondern sie sollen auch auf eine Erweiterung der Gefäße hinweisen.

6. Die Gefäße können leicht von Erythrophlein befreit und ihr Durchmesser zur früheren Norm zurückgeführt werden.

7. Wiederholte Anwendung des Giftes derselben Konzentration ruft eine ähnliche Erweiterung hervor.

8. Nur in seltenen Fällen wurden beim ersten Durchlassen des Giftes (in 5 Fällen aus 94) nicht Erweiterungen, sondern Verengerungen beobachtet. Bei weiterer Durchlassung traten Erweiterungen ein.

9. Die Wirkung der Erythrophleinslösungen auf die Gefäße des isolierten Kaninchenohres ist entgegengesetzt derjenigen der Digitalinlösungen und mehr beständig, als die Wirkung der Strophantinlösungen.

О ДЕЙСТВИИ ЭРИТРОФЛЕИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ.

Сообщение II.

Влияние эритрофлеина на деятельность изолированного сердца кошки и коронарное кровообращение.

А. М. Васильев.

Из фармакологической лаборатории Л. М. И. Зав. А. А. Лихачев.

По мотивам, изложенным в первом моем сообщении [Васильев] ⁽¹⁾, меня заинтересовало действие эритрофлеина на изолированное сердце и коронарное кровообращение.

С этой целью мною было поставлено 29 опытов на изолированном сердце кошки: 19 из них на работающем (по методу Лангендорфа (Langendorff) и 10 на остановленном с помощью строфантина (1:25 т.) (по Кравкову). Нормальной жидкостью служил раствор Р-Л.; давление, под которым жидкость поступала в коронарные артерии, равнялось 80 см водяного столба; в первых 10 опытах была 38°, в последующих 36—37°.

Уже первые опыты с работающим сердцем показали, что концентрации эритрофлеина 1:100 т.—1:500 т. слишком токсичны и потому в дальнейших опытах я пользовался разведениями 1:1 млн—1:20 млн. Эти опыты могут быть разбиты на 2 группы: концентрации 1:10 млн и слабее обнаруживают действие малых доз и концентрации 1:1 млн—1:5 млн—больших доз эритрофлеина. Большинство опытов поставлено при малых концентрациях эритрофлеина.

При пропуске малых концентраций эритрофлеина можно различить 3 стадии действия (рис. 1).

Почти тотчас с началом пропускания яда ритм сердца замедляется (в среднем на 16%), амплитуда несколько увеличивается (в среднем 6,6%), количество протекающей через коронарные сосуды жидкости уменьшается (на 11%). Стадия эта продолжается очень недолго (1-2 мин.) и скоро переходит в следующую. Во II стадии, продолжающейся 10-15 мин., наблюдается учащение ритма (47%), дальнейшее нарастание амплитуды (в среднем до 63%) и значительное увеличение количества протекающей жидкости (56%). В III стадии, сравнительно короткой (2-3 мин.), ритм становится неправильным, часто вновь замедленным, амплитуда уменьшается, сильные сокращения неправильно чередуются с сокращениями мень-

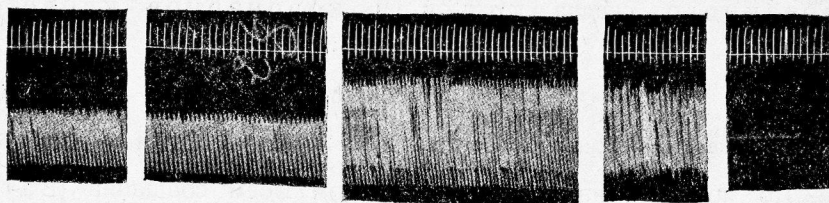


Рис. 1. Действие зитрофлеина (1 : 10 млн) на изолированное сердце кота: *a* — норма; *b* — через 2½ мин. после начала пропускания яда (I стадия); *c* — через 12 мин. (II стадия); *d* — через 16 мин. (III стадия); *e* — остановка сердца (через 27 мин.). Наверху — время в сек. (Читать слева направо.)

шей силы, количество жидкости еще возрастает. Эта стадия заканчивается остановкой сердца в систоле. Максимум количества протекающей через сосуды сердца жидкости наблюдается незадолго до остановки сердца. В дальнейшем систолическое сжатие сердца все больше и больше увеличивается, а количество жидкости постепенно и равномерно уменьшается.

Если в начале II стадии сменить яд на норму, то III стадия не наступает и сердце возвращается к нормальной деятельности; однако повторное применение той же концентрации на таком, возобновившем свою работу, сердце быстрее дает токсический эффект. Промывание нормальной жидкостью, начатое в III стадии, уже не может предупредить остановки сердца. С целью выяснить, отчего происходит замедление ритма в I стадии и не зависит ли оно от возбуждения тормозного аппарата сердца, мною были поставлены опыты с предваритель-

ным пропусканием раствора атропина (1:100 т.). В этих опытах первоначального замедления ритма не получилось, таким образом надо думать, что замедление ритма вызывалось возбуждением тормозного аппарата сердца.

При действии больших доз (1:1 млн — 5 млн) первая стадия почти незаметна; ритм, амплитуда и количество жидкости резко увеличиваются почти тотчас после смены нормальной жидкости на раствор эритрофлеина. Наиболее резко увеличивалась амплитуда (в среднем на 160%), ритм учащался в среднем на 90%, количество жидкости на 55%. В быстро наступаю-

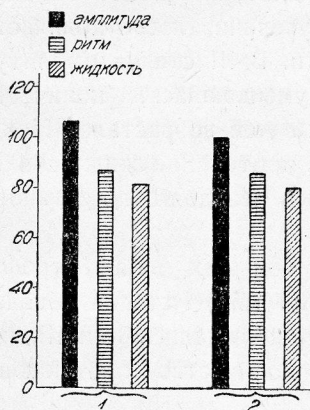


Рис. 2. Первая стадия действия малых доз (1:10 мл) 1 — эритрофлеина, 2 — строфантина.

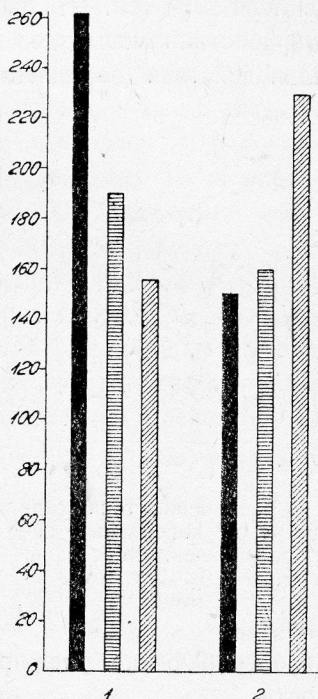


Рис. 3. Действие больших доз (1:1 мл) 1 — эритрофлеина, 2 — строфантина.

щей токсической стадии наблюдается значительное снижение амплитуды, ритм или замедляется или, при очень малой амплитуде, значительно учащается. Сердце останавливается в систоле, систолическое сжатие в дальнейшем все увеличивается. Максимум истечения жидкости наблюдается минуты за 2 до остановки сердца, в дальнейшем оно постепенно уменьшается.

Из изложенного выше видно, что действие эритрофлеина на изолированное сердце кошки весьма сходно с таковым стро-

фантина, поэтому мною были поставлены также опыты с действием малых (1:10 млн) и больших (1:1 млн) доз строфантина (g. Strophantin). По условиям наблюдения (учет 3 величин: амплитуды, ритма и количества протекающей жидкости), по методу и выбору концентраций и полученным результатам мои опыты со строфантином ближе всего стоят к опытам проф. Чувского (2) (см. его протоколы).

При действии малых доз строфантина наблюдалось также 3 стадии действия (замедленного, ускоренного и неправильного

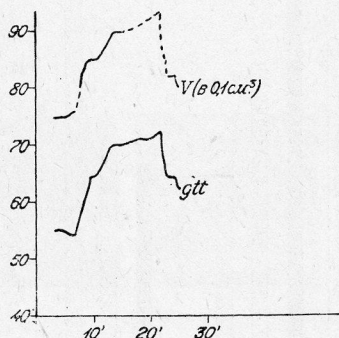


Рис. 4. Увеличение тока жидкости через коронарные сосуды остановленного сердца. Эритрофлеин 1:10 т. (от 8 по 21 мин.)

ритма). В I стадии амплитуда оставалась без изменения, количество протекающей жидкости немного уменьшалось; во II происходило увеличение и амплитуды и количества жидкости, причем особенно резко увеличивалось количество жидкости. В III стадии амплитуда вновь уменьшалась, количество жидкости еще возрастало. Максимальное протекание жидкости наблюдалось незадолго до остановки сердца.

При больших дозах строфантина (1:1 млн) I стадия выпадала и сразу наблюдались II и III, при-

чем особенно резко увеличивалось количество протекающей жидкости.

Сравнивая данные, полученные при эритрофлеине с таковыми при строфантине, я должен еще раз указать на их значительное сходство. Различие между действием этих ядов заключается в том, что эритрофлеин наиболее резко изменяет амплитуду сокращений сердца, а строфантин — количество протекающей жидкости (см. рис. 2 и 3).

Опытов с остановленным сердцем было поставлено 10. Эритрофлеин пропускался 19 раз в концентрациях 1:100 т. — 1 — 10 т. Концентрации 1:100 т. заметного действия на просвет коронарных сосудов не оказывали, концентрации 1:10 т. вызывали увеличение тока жидкости: число капель возрастало

в среднем на 30% (максимум 70%) и объем увеличивался в среднем на 16% (максимум 25%) (см. рис. 4). Таким образом из опытов с остановленным сердцем следует, что эритрофлеин вызывает расширение коронарных сосудов, причем оно ясно лишь при значительных концентрациях яда (1:10 т.).

Сравнивая опыты, поставленные на работающих и остановленных стоялых сердцах, мы видим, что концентрации 1:10 млн вызывают значительное (в среднем 56%) увеличение количества протекающей жидкости; концентрации в 1000 раз больше (1:10 т.) на остановленном сердце дают значительно более слабый эффект (расширение в среднем 10%). Концентрации, не оказывающие заметного действия на просвет сосудов остановленного сердца (1:100 т.), совершенно непереносимы работающим сердцем.

Таким образом приходится признать, что в изменении количества жидкости, протекающей через коронарные сосуды переживающего сердца, при действии эритрофлеина гораздо более существенным моментом является его действие на нервно-мышечный аппарат сердца, непосредственное действие яда на сосуды вряд ли имеет место и во всяком случае имеет второстепенное значение.

Выводы.

1. Действие эритрофлеина на изолированное сердце кошки подобно действию строфантина и в слабых концентрациях (1:10 млн) имеет 3 стадии: замедленного, ускоренного и неправильного ритма.

2. Протекание жидкости через коронарные сосуды уменьшается в I стадии, увеличивается во II и достигает максимума незадолго до остановки сердца.

3. Различие между действием эритрофлеина и строфантина заключается в том, что под влиянием эритрофлеина в токсических стадиях больше всего увеличивается амплитуда сокращений, под влиянием строфантина — количество протекающей жидкости.

4. Концентрации эритрофлеина 1:100 т. — 1:500 т. резко токсичны и вызывают остановку сердца в первые минуты действия.

5. При концентрациях 1:1 млн — 5 млн I стадия выпадает.

6. На остановленном сердце эритрофлеин вызывает усиление тока через сосуды лишь в значительных концентрациях (1:10 т.).

7. Изменения под влиянием эритрофлеина количества протекающей через коронарные сосуды жидкости не зависят от непосредственного действия яда на просвет сосудов, а являются результатом изменения сердечной деятельности.

(Поступила в Редакцию 15 апреля 1929 г.)

ЛИТЕРАТУРА.

1. А. М. Васильев. Русск. физиол. журн., т. XII, в. 6. — 2. Чувский. К вопросу о влиянии строфантина и дигиталина на кровоснабжение сердца. Харьков, 1905.

ÜBER DIE WIRKUNG DES ERYTHROPHLEINS AUF DIE ARBEIT DES ISOLIERTEN HERZENS DER KATZE UND AUF DEN KORONAREN BLUTUMLAUF.

Von *A. M. Wassiljew.*

Aus dem pharmakologischen Laboratorium des Leningrader Medizinischen Instituts. Vorstand: Prof. A. A. Lichatschew.

Es wurden im ganzen 29 Versuche an isolierten Katzenherzen angestellt, davon 19 auf einem arbeitenden (nach der Methode von Langendorff) und 10 auf einem durch Strophanthin (1:25 000 000) zum Stillstand gebrachten (nach Krawkow). Als normale Flüssigkeit diente die Ringer-Locke'sche Lösung. Der Druck, unter welchem die Flüssigkeit in die Koronararterien eingeführt wurde, betrug 80 cm Wassersäule bei t 36 - 37 - 38°.

Schlussfolgerungen.

1. Die Wirkung des Erythrophleins auf das isolierte Katzenherz gleicht derjenigen des Strophanthins in schwachen Konzentrationen (1:10 000 000), sie zeigt 3 Stadien: des verlangsamten, beschleunigten und unregelmässigen Rythmus.

2. Die Durchströmung der Flüssigkeit durch die Koronargefäße wird im ersten Stadium geringer, wächst im zweiten an und erreicht ihr Maximum kurz vor dem Herzstillstand.

3. Der Unterschied in der Wirkung des Erythrophleins und Strophantins besteht darin, dass unter dem Einfluss des Erythrophleins in toxischen Stadien am meisten die Amplitude der Kontraktionen zunimmt, unter dem Einfluss des Strophantins — die Menge der durchströmenden Flüssigkeit.

4. Die Konzentrationen des Erythrophleins 1:100 000—1:500 000 sind sehr toxisch und bringen das Herz schon im Laufe der ersten Minuten zum Stillstand.

5. Bei Konzentrationen 1:1 000 000 — 5 000 000 fällt das erste Stadium aus.

6. Am zum Stillstand gebrachten Herzen steigert das Erythrophlein die Durchströmung durch die Gefäße nur in hohen Konzentrationen (1:10 000).

7. Die Veränderungen der Flüssigkeitsmenge, welche unter dem Einfluss des Erythrophleins durch die Koronargefäße durchströmt, hängt nicht von einer direkten Wirkung des Giftes auf das Gefäßlumen ab, sondern ist das Resultat einer Veränderung der Herzarbeit.

О ДЕЙСТВИИ ПИТУИТРИНА И ИНСУЛИНА НА СЕКРЕЦИЮ И СОСУДЫ ИЗОЛИРОВАННОГО НАДПОЧЕЧНИКА.

Прив.-доц. *М. П. Николаев.*

Из Фармакологической лаборатории Военно-медицинской академии.
Завед. — проф. С. В. Аничков.

Среди желез с внутренней секрецией надпочечник принадлежит к немногим, функция которых изучена подробно при применении самых разнообразных методов ее изучения ⁽¹⁾. Изменения функции надпочечника под влиянием различных химических и нервных воздействий на организм описаны в многочисленных, главным образом экспериментальных, работах последних десятилетий. Большое внимание в них уделено тем изменениям в секреции мозгового вещества надпочечника, которые зависят от степени интенсивности функций других эндокринных желез, особенно щитовидной, гипофиза (задней его доли), поджелудочной и половых.

Воздействие продуктов их на организм нередко объясняется косвенным влиянием через надпочечник, т. е. вторичным большим или меньшим поступлением из него адреналина в общий круг кровообращения. Особенное значение этот факт приобретает при терапевтическом применении тех или иных эндокринных препаратов, когда приходится оценивать вызываемый ими эффект как результат содержания в них гормонов или как выражение вообще фармакотерапевтического действия комплекса входящих в них веществ.

Соображения последнего рода и побудили меня произвести настоящее исследование. Выбор лишь двух препаратов (питуитрина и инсулина) объясняется тем, что необходимым условием было поставлено пользоваться лишь теми продажными препаратами, где современными методами исследования безусловно

может быть доказано наличие гормонов соответствующих желез; при этом по условиям методики опытов препараты должны были быть в жидком виде. Поэтому пришлось отказаться от тиреоидина, ибо жидкие препараты его почти или вовсе недействительны [Хэнт (Hunt) ⁽²⁾, Цондек (Zondek) ⁽³⁾ и др.], от препаратов из половых желез, ибо наличие в них специфических гормонов не доказано ¹ и по отношению к большинству даже отрицается, равным образом и от целого ряда продуктов из других желез с внутренней секрецией по вышеуказанным причинам. Адреналин также не вошел в круг моих исследований, ибо аналогичные опыты с ним уже проведены Шкаверой, Кузнецовым и Абрамовым ⁽⁴⁾. Влияние гормона поджелудочной железы (панкреотоксина, по терминологии Н. П. Кравкова) на функцию изолированного надпочечника подробно изучено Кузнецовым ⁽⁵⁾ в 1924 г., данные исследования которого представляют особую ценность при сравнении полученных мною результатов с продажным препаратом инсулина и будут изложены ниже.

МЕТОДИКА.

Опыты проведены на изолированных надпочечниках быков и коров по методу, описанному Шкаверой и Кузнецовым ⁽⁶⁾ и дополненному автором ⁽⁷⁾ в том отношении, что надпочечник во время опыта всегда находился в термостате (с температурой воздуха в нем 38°), а протекавшая через сосудистую сеть органа жидкость Рингер-Локка снабжалась кислородом во все время течения опыта. В виду возможной нестойкости действующих начал применявшихся препаратов при повышенной температуре, опыты проводились таким образом, что испытуемые растворы препаратов при прохождении их (по змеевикам) ванны аппарата не согревались выше 43—45°. Приготавливались растворы за 3—5 мин. до их пропускания через надпочечник. На одном изолированном надпочечнике проводилось не более двух опытов, причем между первым и вторым пропусканием исследуемого раствора через надпочечник протекала чистая Рингер-Локковская жидкость в течение 60—

¹ Препаратов из яичников, содержащих женский половой гормон, т. е. типа Menformen'a, я не имел.

80 мин. Вытекавшая из надпочечника жидкость (так называемая надпочечниковая жидкость) собиралась порциями за 10—20 мин., причем для получения порций равных объемов за одинаковые промежутки времени вследствие сосудистой реакции приходилось изменять давление, под которым протекала к надпочечнику Рингер-Локковская жидкость или раствор в ней питуитрина или инсулина. Содержание адренолиноподобного вещества в отдельных порциях надпочечниковой жидкости определялось цветовой реакцией Ф о л и н а по сравнению с соответствующими растворами продажных препаратов адреналина. Здесь же следует указать, что ни питуитрин, ни инсулин реакции Ф о л и н а не дают, а своим присутствием ее не изменяют. Кроме этой реакции применялись и биологические пробы на содержание адреналина — реакция сосудов изолированного уха кролика по Кравкову-Писемскому, а в отдельных случаях также и реакция отрезка кишки кошки по методу Магнуса.

Из препаратов применялись: питуитрин Парк и Дэвис, инсулин Кальбаума (1 *см*³ содержит 20 международных единиц), Adrenalinum hydrochloricum (sol. 1:1000) Парк и Дэвис, а также соответствующий ему по биологической активности адреналь (1:1000) Пёля. Все указанные эндокринные препараты предварительно были испытаны в отношении их характерного действия, а именно: питуитрин — на роге матки морской свинки, инсулин — по действию на содержание сахара в крови у кроликов, адреналин и адреналь — по действию на кровяное давление и общему действию (токсичность) на кроликах. Испытания показали, что все они соответствуют тем требованиям, которые предъявляются к их свойствам. Так как в продажном питуитрине имеются консервирующие вещества, которые также могут оказывать действие на изолированный надпочечник, то были проведены кроме того опыты с аналогичными растворами (без прибавления консервирующих веществ) из сухого препарата питуитрина фабрики «Фармакон», причем активность препарата предварительно была установлена на рогах маток морских свинок. Опыты эти показали, что описываемые ниже результаты исследования, насколько позволяют о том судить биологические объекты, не зависят (по крайней мере существенно) от наличия консервирующих веществ в исследуемых препаратах.

1. Опыты с питуитрином.

Питуитрин исследовался в различных концентрациях: 1:1000, 1:10 000, 1:100 000, 1:500 000, 1:1 000 000, 1:500 000 000 и 1:1 000 000 000. Указанные растворы его (в Рингер-Локковской жидкости), пропускались через надпочечник в течение 30—40 мин., причем при том же истечении собирались порции надпочечниковой жидкости до питуитрина (повторно порции по 10 мин.), во время его прохождения и после смены раствора питуитрина на чистую жидкость Рингер-Локка.

Действие питуитрина сказывалось уже в первой десятиминутной порции надпочечниковой жидкости—содержание адреналиноподобного вещества в ней возрастало и в дальнейшем держалось выше бывшего в начале опыта. Это увеличение секреции было сильнее всего выражено при применении крепких концентраций препарата: так, при растворе 1:1000 секреция усилилась до максимума: на 100% исходного уровня; при разведениях же 1:1 000 000—1:500 000 000 усиление было на 25—15%.

Раствор 1:1 000 000 000 действия не оказывал, и лишь в одном случае был намек на усиление секреции. Яснее всего заметно действие питуитрина в первой-второй десятиминутной порции надпочечниковой жидкости, собранной при его прохождении (см. рис. 1); в дальнейшем же хотя секреция и усилена, но в значительно меньшей степени. После смены раствора питуитрина на чистую Рингер-Локковскую жидкость из надпочечника начинает отделяться меньше адреналина, чем в начале опыта, и это уменьшение секреции сказывается уже в течение первых 10 мин.; иногда (при применении крепких растворов) уменьшение секреции наблюдалось и в последних порциях надпочечниковой жидкости, собранных во время пропускания питуитрина.

В дальнейшем при длительном (60—80 мин.) протекании чистой Рингер-Локковской жидкости концентрация адреналина в надпочечниковой жидкости либо не изменяется, либо начинает повышаться до бывшей в начале опыта. При вторичном пропускании через тот же надпочечник раствора питуитрина, вновь приготовленного, усиление секреции также наблюдалось, но было выражено в значительно меньшей степени, чем при первом пропускании: так, при растворе 1:1000 она максимально

возросла на 30%. Кроме того оно было гораздо кратковременнее, обычно прекращалось через 10 — 20 мин. прохождения раствора питуитрина. Слабые растворы (1 : 500 000 000 — 1 : 1 000 000) при вторичном пропускании и вовсе не оказывали действия.

Как пример привожу протокол одного из опытов (табл. 1).

Сосудистая реакция надпочечника на питуитрин изучалась по той же методике, но давление, под которым притекала

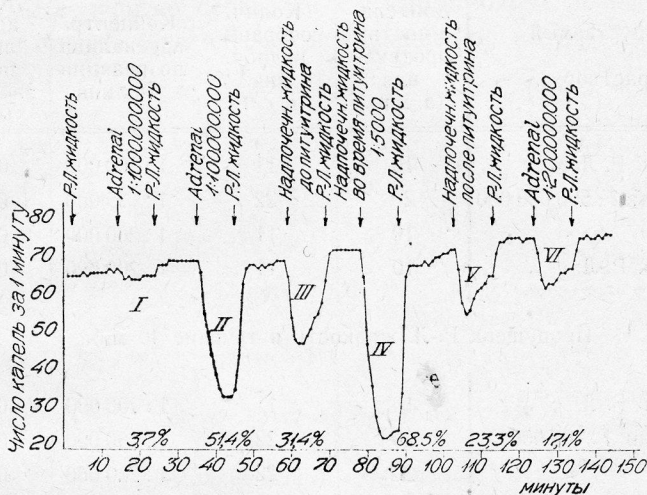


Рис. 1. Изолированное ухо кролика. Сравнительное действие на сосуды: адренала Пеля в разведениях 1 : 1 000 000 000 (I), 1 : 100 000 000 (II) и 1 : 200 000 000 (VI) и надпочечников. жидкости (в разведении 1:500), собранной до (III) во время (первые 10 мин. пропускания, IV) и после (V) пропускания через надпочечник раствора 1 : 5 000 питуитрина завода «Фармакон».

в орган Рингер-Локковская жидкость или раствор питуитрина в ней, в течение всего опыта оставалось постоянным. О состоянии просвета сосудов давал представление счет числа капель, вытекавших из органа в течение каждой минуты. Предварительно выжидалось, пока просвет сосудов примет некоторую постоянную величину. В этих опытах особенное внимание было обращено на постоянство температуры притекающей к органу жидкости, ибо колебание температуры неминуемо отражается на состоянии просвета сосудов надпочечника.

Сосудистая реакция изучалась при протекании растворов

питуитрина в течение 30 мин. В первые 2-3 мин., как правило, наблюдалось расширение сосудов, за которым в следующие 5—15 мин. следовало сужение, затем сосуды постепенно возвращались к исходному просвету. После смены раствора питауитрина на жидкость Рингер-Локка нередко вновь наблюда-

ТАБЛИЦА 1.

Пропускаемый раствор	Длитель- ность протека- ния (в мин.)	Колич. собранный надпоч. жидк. (в $см^3$)	Концентр. адреналина по реакции Фолина	Колич. адрена- лина в порции за 10 мин. (в $мг$)
Жидкость Р.-Л.	10	11	1:200 000	0,055
Питуитрин 1:500 000 000	20	22	1:175 000	0,063
» »	10	11	1:200 000	0,055
Жидкость Р.-Л.	10	11	1:200 000	0,055

Пропущена Р.-Л. жидкость в течение 40 мин.

Жидкость Р.-Л.	10	11	1:200 000	0,055
Питуитрин 1:100 000 .	20	22	1:150 000	0,073
» »	20	22	1:200 000	0,055
Жидкость Р.-Л.	10	10,5	1:200 000	0,052

лось кратковременное сужение сосудов. Описанная реакция (см. рис. 2) наиболее отчетливо получалась с крепкими концентрациями (1:1 000 — 1:10 000) питауитрина, тогда как при слабых растворах (1:1 000 000 000) сужение отсутствовало и наблюдалось (не всегда) лишь кратковременное начальное расширение сосудов. Как видно из приведенной кривой, сосудистый эффект даже при крепкой концентрации не был резко выражен, причем повторное пропускание того же раствора через надпочечник давало тот же характер реакции.

Литературные данные о влиянии питауитрина, resp. гипофизина, на функцию надпочечника основаны на опытах на целых животных; результаты их противоречивы. В то время как Кепинов⁽⁸⁾ на основании опытов с кровяным давлением, сосудистой реакцией задних конечностей лягушки [препарат

Левен-Тренделенбурга (Laewen-Trendelenburg)] и зрачковой реакцией глаз холоднокровных и теплокровных животных высказал предположение об усилении адреналиновой секреции после введения животным экстракта из задней доли гипофиза, последующие работы Госкинса и Мак Пика (Hoskins и Mc Peek) (9), Мейенбурга и Тчерча (Meyenburg и Schürch) (10) (кровяное давление у собак под влиянием питуитринола до и после перевязки v.v. suprarenales) не подтвердили данных опытов Кепинова и высказанной им гипотезы, тогда

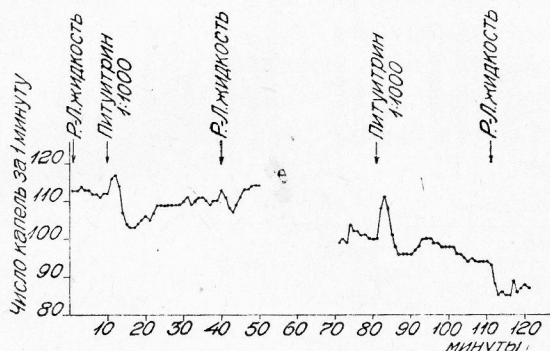


Рис. 2. Изолированный надпочечник быка. Изменение просвета сосудов при пропускании через них раствора 1:1000 питуитрина Парк и Дэвис.

как опыты Гофштеттера (Hofstätter) (11) с длительными инъекциями экстракта из задней доли гипофиза, сопровождавшиеся развитием гипертрофии надпочечников у кроликов, как будто подтверждают высказанный Кепиновым взгляд. Данные моих исследований также говорят в его пользу.

2. Опыты с инсулином.

Эта серия опытов проведена по той же схеме, как и опыты с питуитрином. Сухой порошок инсулина Кальбаума был растворен в содержимом флакона, который его заключает, перед началом опытов с инсулином. Таким образом получился жидкий препарат, заключающий в 5 см³ 100 единиц инсулина. Он применялся в течение 4 месяцев (по указанию фирмы в жидком

виде препарат стоек 3-4 месяца). Растворы (в Рингер-Локковской жидкости) приготавливались каждый раз *ex tempore* — за 5 мин. до пропускания их через надпочечник.

Применялись концентрации: 1:1 000, 1:100 000, 1:1 000 000, 1:100 000 000 и 1:1 000 000 000. Длительность пропускания через надпочечник была до 1 часа, порции надпочечниковой жидкости собирались за каждые 10 — 20 мин.

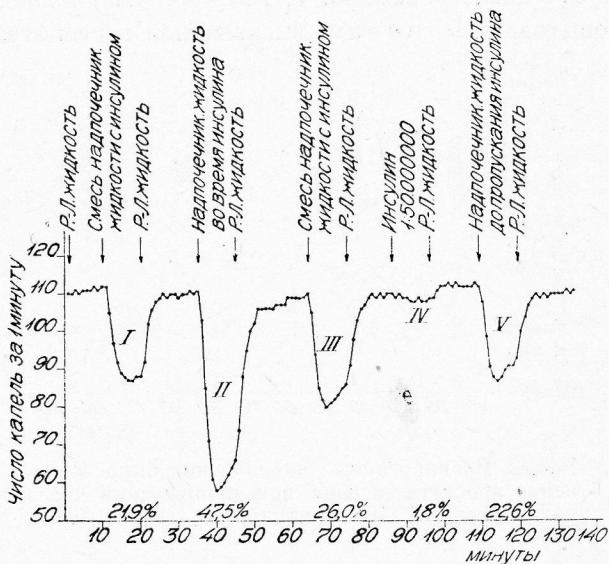


Рис. 3. Изолированное ухо кролика. Сравнительное действие на сосуды раствора инсулина Кальбаума 1:50 000 000 (IV) и надпочечниковой жидкости (в разведении 1:500), собранной до пропускания инсулина (V), смеси ее с раствором инсулина 1:50 000 000 (I и III) и первой 10-минутной порции надпочечниковой жидкости во время пропускания через надпочечник раствора 1:100 000 инсулина Кальбаума.

Опыты показали усиление секреции адреналиноподобного вещества, причем здесь, так же как и в опытах с питуитрином, наблюдалось некоторое пропорциональное соотношение между крепостью раствора и степенью усиления секреции. Наивысшие цифры увеличения секреции получены при растворах 1:1000, 1:100 000 и 1:1 000 000 (на 100 — 66%), раствор 1:100 000 000 давал лишь усиление на 6 — 14% исходного уровня, тогда как

раствор инсулина 1:1 000 000 000, как правило, на секрецию не влиял. После смены раствора инсулина на чистую жидкость Рингер-Локка усиление секреции держалось значительно дольше, чем при питуитрине (в некоторых опытах до 60 мин.), лишь постепенно уменьшаясь до уровня, бывшего в начале опыта. Вторичное пропускание, поэтому, приходилось производить еще позже, что, конечно, отражалось на результатах исследований. Поэтому в большинстве опытов с инсулином надпочечник использовался лишь для однократного пропуска раствора инсулина. Там же, где было и повторное пропускание, эффект от инсулина во второй раз был значительно меньше, чем в первый, а нередко и вовсе не наступал от доз, дававших при первом пропускании ясное увеличение секреции (рис. 3).

Для характеристики действия инсулина привожу следующий опыт (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2.

Пропускаемый раствор	Длительн. протека- ния (в мин.)	Колич. собранный надпоч. жидк. (в $см^3$)	Концентр. адренал. по реакции Фолина	Колич. адренал. в порции за 10 мин. (в $мг$)
Жидкость Р.-Л.	10	22	1:200 000	0,110
» через 10 м.	10	21,5	1:200 000	0,107
Инсулин 1:100 000 000 .	10,5	22	1:125 000	0,168
» »	10	23	1:125 000	0,184
» »	10,5	22	1:100 000	0,211
» »	21	44	1:100 000	0,211
Жидкость Р.-Л.	10	22	1:200 000	0,110

Как видно из приведенного опыта, усиление секреции наступило в первые же 10 мин. прохождения раствора инсулина и в дальнейшем оно нарастало, достигнув через 30 — 40 мин. наивысшего уровня. По смене на Рингер-Локковскую жидкость концентрация адреналина в надпочечниковой жидкости быстро возвратилась к бывшей в начале опыта.

Что касается сосудистой реакции надпочечника на растворы инсулина, то в большинстве опытов было заметно незначительное расширение сосудов от дозы 1:100 000 000 и лишь в одном

опыте надпочечник на эту концентрацию инсулина реагировал сужением (на 35%).

При повторном пропускании характер сосудистой реакции не изменялся. При исследовании других концентраций инсулина (более крепких и более слабых) также наблюдалось непостоянство сосудистой реакции различных надпочечников, причем чаще наблюдалось незначительное расширение сосудов (рис. 4).

Имеющиеся в литературе данные о влиянии инсулина на секрецию мозгового вещества надпочечника все получены в опытах на целых животных; лишь в исследовании Кузнецова

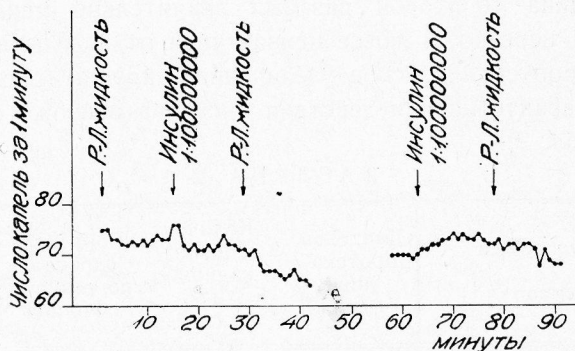


Рис. 4. Изолированный надпочечник быка. Изменение просвета сосудов при пропускании через них раствора 1:100 000 000 инсулина Кальбаума.

цова (5) изучено влияние на функцию изолированного надпочечника жидкости из изолированной pancreas, содержащей гормон последней (по терминологии Н. П. Кравкова — панкреотоксин).

Опыты с инсулином на целых животных проведены при применении различных методик: Кэннон, Мак Ивер и Блейс (Cannon, Mac Iver и Bliss) (12) на кошках с деинервированными сердцами (судили по ритму сердца о секреции адреналина надпочечниками); Абе (Abe) (13) на кроликах после экстирпации ganglion cervicale superius на одной стороне (критерием служила ширина зрачка соответственного глаза); Гюссай, Левис и Молинелли (Houssay, Lewis и Molinelli) (14) на двух собаках, соединенных надпочечниково-яремным анастомозом, по методу Турнад и Шаброль (Tournade и Chabrol) (критерием слу-

жил уровень сахара в крови у донора и реципиента после инъекции донору инсулина); Чебоксаров и Малкин ⁽¹⁵⁾ на собаках, у которых порциями собиралась кровь из *v. supragrenal sin.* и после дефибрирования вводилась в вену другой собаки (критерием служила степень повышения кровяного давления от 10 *см*³ дефибрированной крови до и после инъекции животному инсулина). Данные этих опытов свидетельствуют об усилении отделения адреналина из надпочечников под влиянием инсулина, но причину, по большинству указанных авторов, является не прямое стимулирующее действие на секрецию мозгового вещества, а вызываемое гипогликемией возбуждение центров секреции надпочечников. К аналогичным результатам пришел в последнее время и Кан (Kahn) ⁽¹⁶⁾.

Однако ряд других исследователей усиления секреции не наблюдал. Так, Стюарт и Рогов (Stewart и Rogoff) ⁽¹⁷⁾ не видели увеличения содержания адреналина в крови надпочечниковой вены у кошки после введения ей инсулина (по Гюс-сай ⁽¹⁸⁾, это произошло оттого, что авторы не получили достаточно выраженной гипогликемии от инсулина), Риддль, Хонуелль и Фишер (Riddle, Honeywell и Fischer) ⁽¹⁹⁾ при повторных введениях голубям инсулина нашли увеличение коры, а не мозгового вещества надпочечников; Тэтчер (Thatcher) ⁽²⁰⁾ при длительном (несколько месяцев) введении (ежедневно) кроликам инсулина не получил у них гипертрофии надпочечников, а Полль (Poll) ⁽²¹⁾ после подкожных инъекций инсулина у большинства позвоночных (крысы, мыши, голуби, лягушки) обнаружил резкое уменьшение хромовой реакции и резкие деструктивные изменения в мозговом слое надпочечника; Риччи и Милани (Ricci и Milani) ⁽²²⁾ на основании гистологических исследований считают, что при больших дозах инсулина надпочечник (собаки) переходит через стадию гиперфункции в стадию полного истощения. Не касаясь опытов Стюарта и Рогова, критика которых Гюссеем приведена выше, по поводу опытов Риддля и Тэтчера следует сказать, что результаты их построены на статистических весовых данных, которые, как видно из работ Бойкотт и Келлеуай (Boycott и Kelleway) ⁽²³⁾ и Багера (Bager) ⁽²⁴⁾, не представляют для надпочечников кроликов сколько-нибудь постоянных (т. е.

колеблющихся в узких пределах) величин; что же касается опытов Полля и Риччи, то известно, насколько трудно по гистологической картине делать заключение о состоянии функции надпочечников. Поэтому более убедительными кажутся данные первой группы исследователей, свидетельствующие об усилении секреции надпочечника под влиянием инсулина. Особенно следует отметить, что в опытах Кузнецова⁽⁵⁾ полученная им из изолированной pancreas так называемая панкреатическая жидкость, содержащая (по всем биологическим с ней реакциям) гормон поджелудочной железы в активной и не загрязненной примесями форме (резко понижает сахар в крови у кроликов, не вызывая судорог), при пропускании через изолированный надпочечник вызывала усиление выделения адреналиноподобного вещества, т. е. давала такой же эффект, какой в настоящем исследовании я получил с продажным препаратом инсулина. Данные моих опытов, не отрицая возможного центрального влияния на надпочечник гипогликемии, вызванной инсулином, говорят и о непосредственном (прямом) возбуждении функции мозгового вещества изолированного надпочечника проходящими через его сосудистую сеть растворами инсулина.

Выводы.

1. Растворы питуитрина (1:1000 — 1:500 000 000) в Р.-Л. жидкости усиливают секрецию мозгового вещества изолированного надпочечника, и тем сильнее, чем крепче раствор; раствор 1:1 000 000 000, как правило, влияния на секрецию не оказывает. Аналогичное действие проявляют и растворы инсулина (1:1 000 — 1:100 000 000) с тою лишь разницей, что нарастание силы действия происходит медленнее, чем при питуитрине, и эффект более длительный.

2. Повторные пропускания через один и тот же надпочечник раствора питуитрина, resp. инсулина одинаковой концентрации, приготовляемого каждый раз заново, вызывают меньший эффект, чем в первый раз.

3. При пропускании питуитрина сосуды изолированного надпочечника на растворы 1:1 000 — 1:10 000 реагируют начальным расширением, за которым следует сужение и возврат к исходному просвету; при более слабых концентрациях питуи-

трина фаза сужения меньше выражена, а при разведении 1:1 000 000 000 она отсутствует и имеется лишь незначительное начальное расширение сосудов. При пропускании растворов инсулина наблюдается различный эффект от одинаковых разведений на разных надпочечниках; преобладает сосудорасширяющее действие, выраженное в незначительной степени.

4. Находясь в согласии с большинством имеющих в литературе данных, полученных на целых животных, опыты свидетельствуют и о прямом (непосредственном) воздействии питуитрина и инсулина на функцию мозгового вещества надпочечника.

(Поступила в Редакцию 26 ноября 1928 г.)

ЛИТЕРАТУРА.

1. E. A. Molinelli. La secrecion de adrenalina. Tesis. Buenos-Aires 1926.—2. Reid Hunt. Arch. of Intern. Med. Vol. 35. 1925.—3. Н. Zondek. Болезни эндокринных желез. Пер. с нем. ГИЗ Украины. 1925.—4. Г. Л. Шкавера, А. И. Кузнецов и В. И. Абрамов. Арх. биол. наук. 1926.—5. А. И. Кузнецов. Врач. дело. № 20—23. 1924. и Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 45. 1925.—6. Г. Л. Шкавера и А. И. Кузнецов. Врач. дело. №№ 18—20, 21—23 и 24—26. 1923. и Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38. 1923.—7. М. П. Николаев. Врач. дело. № 20—23. 1924. и Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42. 1924.—8. Л. Кепинов. О сопряженном действии экстракта придатка мозга и адреналина. Дисс. Москва, 1912 и Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 67. 1912.—9. R. G. Hoskins a. Clayton Mc. Peek. Americ. J. of Physiol. Vol. 32. № 5. 1913.—10. H. v. Meyenburg u. O. Schürch. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32. 1923.—11. R. Hofstätter. Monatsschr. f. Geburtsh. Bd. 19. 1919. Приведено по E. Sharpey-Schäfer. The Endocrine Organs, 2nd Edition, Part 2, P. 316. London. 1926.—12. W. B. Cannon, M. A. McIver a. S. W. Bliss. Americ. J. of Physiol. Vol. 69. 1924.—13. Y. Abe. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 103. 1924.—14. B. A. Houssay, J. T. Lewis et E. A. Molinelli. Compt. rend. Soc. de biol. (Buenos-Aires). T. 91. 1924.—15. M. N. Tschobik saroff u. L. J. Malkin. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47. 1925.—16. R. H. Kahn. Flüg. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 212. 1926.—17. G. N. Stewart a. J. M. Rogoff. Americ. J. of Physiol. Vol. 65. 1923.—18. B. A. Houssay. Endocrinology. Vol. 9. № 6. 1925.—19. O. Riddle, H. E. Honeywell a. W. S. Fischer. Americ. J. of Physiol. Vol. 68. 1924.—20. H. S. Thatcher. J. of exp. Med. Vol. 43. 1926.—21. H. Poll. Anat. Anz. Bd. 60. 1925. Erg.-Heft.—22. F. Riccio A. Milani. Boll. d. soc. med.-chir. Pavia. P. 927—932. 1925. Приведено по реферату в Kongresszentralblatt f. d. ges. inn. Med. Bd. 42. S. 633.—23. A. E. Boycott. C. H. Kel-laway. J. of Path. a. Bacteriol. Vol. 27. 1924.—24. B. Bager. Upsala Läkareförenings forhandl. XXIII. 1917—18. Приведено по Thatcher (20).

ÜBER DIE WIRKUNG DES PITUITRINS UND DES INSULINS AUF DIE SEKRETION UND DIE GEFÄSSE DER ISOLIERTEN NEBENNIERE.

Von Priv.-Doz. Dr. *M. P. Nikolaeff.*

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Militär-medizin. Akademie
in Leningrad.

Die Gefäße isolierter Nebennieren von Ochsen und Kühen wurden mit Ringer-Locke'scher Lösung, die mit Sauerstoff gesättigt und bis 38° C erwärmt, durchspült, auch mit darin gelöstem Pituitrin Park Davis a. C° und Insulin Kahlbaum in einer Verdünnung von 1:1000 bis 1:1 000 000 000. Flüssigkeitsportionen gleichen Volumens, die in gleichen Zeiträumen aus der Nebenniere abflossen (der Zufluss der Ringer-Locke'schen Flüssigkeit geschah unter verschiedenem Druck um dieselbe Stromgeschwindigkeit in der Drüse zu erzielen) wurden vor und während dem Zusatz von Pituitrin resp. Insulin gesammelt und der Gehalt an Adrenalin durch die Farbenreaktion von Folin, durch die Reaktion der Gefäße eines isolierten Kaninchenohrs und einer isolierten Katzendarmschlinge geprüft. In anderen Versuchen wurde der Einfluss der zu prüfenden Präparate auf das Lumen der Nebnierengefäße bei konstantem Druck der die Nebenniere durchfliessenden Ringer-Locke'schen Flüssigkeit oder Pituitrin resp. Insulinlösungen studiert. Die Lösungen von Pituitrin und von Insulin verstärken in den erwähnten Konzentrationen die Sekretion der Nebenniere (ausgenommen die Lösung von 1:1 Milliard, die gar nicht wirkt), wobei bei der zweiten Durchspülung die Wirkung schwächer ist als bei der ersten. Die Nebnierengefäße reagieren auf das Durchfliessen von Pituitrin mit primärer Erweiterung und nachfolgender Verengung, bei Insulin dagegen überwiegt die gefässerweiternde Wirkung, die schwach ausgedrückt ist.

К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ ПУРИНОВЫХ
ОСНОВАНИЙ НА ЗРАЧОК.*Ж. Эттинер.*

Из фармакологической лаборатории Одесского химико-фармацев. ин-та.

Вопрос о действии кофеина и вообще пуриновых оснований на радужную оболочку глаза является мало исследованным. Просматривая литературу, мы нашли одно только указание в руководстве Геффтера (Heffter) (1), что по некоторым авторам [Беннет, Войт (Bennet, Voit) (2)], кофеин у лягушек при внутривенном введении вызывает расширение зрачка. То же и у теплокровных [Барбур и Уинг (Barbour and Wing) (3)]. Но тут же имеется оговорка, что ближе этот вопрос не исследован. Никаких указаний на произведенные опыты над действием пуриновых оснований на изолированные глаза в доступной нам литературе найдено не было. Вопрос этот является однако весьма интересным, в виду существующего метода определения содержания адреналина в крови на изолированных глазах лягушек [Мельцер и Эрманн (Meltzer (3) и Ehrmann (4))]. В то же время известно, что в нормальной крови человека находится всегда определенное количество мочевой кислоты и других пуриновых оснований, которое может повышаться при некоторых патологических состояниях. В случае положительного решения вопроса о действии пуриновых оснований на радужную оболочку это, несомненно, может иметь значение при вышеуказанном методе определения адреналина и привести к неточным данным. Все изложенное и заставило нас произвести ряд опытов над действием некоторых пуриновых оснований на изолированные глаза лягушек.

Все произведенные нами опыты можно разбить на 2 категории: опыты с определением качественного влияния имевшихся

у нас пуриновых оснований на зрачок и опыты над изменением действия *Coffeini puri*, в зависимости от его концентрации.

Нами были испробованы следующие пуриновые основания: *Coffeinum purum*, *Coffeinum natrio-salicylicum*, *Coffeinum natrio-benzoicum*, *Theobrominum natrio-salicylicum*, *Theobrominum natrio-benzoicum*, *Theophillinum purum*, *Natrium uricum* и натриевая соль 8-Methylxanthin'a. Всего было произведено, не считая контрольных, 45 опытов.

Опыты производились на лягушках вида *Rana esculenta*, самцах и самках. У лягушки без наркоза отрезалась голова и изолировались глазные луковицы. Оба глаза помещались зрачками вверх в стеклянные чашечки, укрепленные в пробочном штативе. Под глаза подкладывались кружочки белой бумаги, а в чашечки наливалось по 3 $см^3$ жидкости Рингера состава: на 1 000 $см^3$ воды NaCl — 6,5 г, $CaCl_2$ — 0,2 г, KCl — 0,2 г, $NaHCO_3$ — 0,1 г. Затем делалось предварительное измерение зрачков на обоих глазах. Измерялись наибольшие вертикальный и горизонтальный диаметры. Измерения производились измерителем на приблизительно равных расстояниях от чашечки и откладывались на миллиметровой линейке. Затем пипеткой отбиралось 0,5 $см^3$ жидкости Рингера из одной чашечки и туда же впускалось 0,5 $см^3$ испытуемого раствора, причем жидкость в чашечке осторожно перемешивалась стеклянной палочкой. Второй глаз оставался как контрольный. Этот момент и считался началом опыта. Опыты производились или днем, на расстоянии 1 м от окна, или вечером, причем оба глаза находились на расстоянии $\frac{1}{2}$ м от источника света—50-ваттной лампы, которая зажигалась только на время производства измерения. Температура комнаты при всех опытах была 16—19°.

Растворы испытуемых веществ приготавливались в жидкости Рингера. Кроме 1% растворов *Coffeini puri* и *Coffeini natrio-benzoici* в виду малой растворимости остальных веществ мы пользовались насыщенными растворами. Насыщенным считался раствор, простоявший не менее суток и отфильтрованный или отстаившийся. В последнем случае жидкость набиралась пипеткой сверху.

Наблюдения во всех опытах производились в течение часа, причем измерения производились каждые 10 мин. В огромном

большинстве случаев расширение зрачка у опытного глаза достигало своего максимума в течение 1-го часа, причем если одна и та же величина зрачка наблюдалась 3 раза на протяжении получаса, то дальнейшие наблюдения прекращались.

Зрачок контрольного глаза обычно в течение 1-го часа не изменялся. В дальнейшем у контрольного глаза наступало только сужение зрачка, которое через сутки достигало максимума.

Приводимый как пример протокол одного из опытов иллюстрирует сказанное.

Протокол опыта 12. 4/1 — 1929. Т. 18°.

Rana esculenta. *Theobrominum natriobenzoicum*.

Время	Опытный глаз			Контрольный глаз		
	Горизонт. диам.	Вертик. диам.	Примечания	Горизонт. диам.	Вертик. диам.	Примечания
	(в мм)			(в мм)		
1 ч. 40'	—	—	—	—	—	Опущен в 3 см ³ жидк. Рингера
1 » 43'	—	—	Опущен в 3 см ³ жидк. Рингера	—	—	—
1 » 50'	3,0	2,0	—	3,0	2,0	—
1 » 55'	—	—	+ 0,5 см ³ Theobro- mini natrio-benzoici	—	—	—
2 » 05'	3,0	2,2	—	3,0	2,0	—
2 » 15'	3,2	2,2	—	3,0	2,0	—
2 » 25'	3,3	2,5	—	3,0	2,0	—
2 » 35'	3,5	2,5	—	3,0	2,0	—
2 » 45'	3,5	2,6	—	3,0	2,0	—
2 » 55'	3,5	2,6	—	3,0	2,0	—

Для большей наглядности, результаты каждого опыта вычерчивались в виде кривой (см. рис. 1).

Все произведенные опыты с пуриновыми основаниями, без выяснения зависимости их действия от концентрации, мы приводим в виде сводной табл. 1.

Во всех произведенных опытах получалось расширение зрачка, что доказывает, что расширяющее действие на зрачок оказывает именно пуриновое кольцо, и что действие это по-видимому не зависит ни от аниона, ни от присутствия другого катиона — металла, ни от присутствия или положения метильных или окси-групп. Однако делать из приведенной таблицы опытов какие-либо заключения и выводы о количественной разнице в действии отдельных пуриновых оснований не представляется возможным, так как, во-первых, мы пользовались в большинстве случаев насыщенными растворами, т. е. растворами различных концентраций, а, во-вторых, в виду не совсем точ-

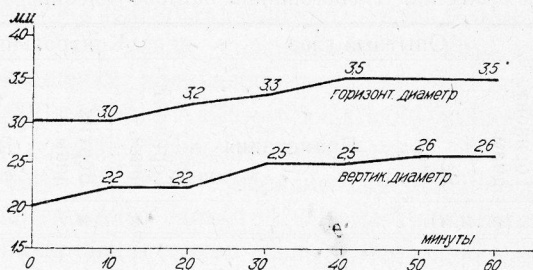


Рис. 1.

ного метода измерения зрачка циркулем от руки, что конечно могло служить источником некоторых ошибок в количественном отношении.

Желая испытать зависимость действия пуриновых оснований от концентрации на опытах с *Coffeinum purum*, мы очутились перед необходимостью выработать методику измерений, более или менее лишенную субъективности.

Некоторые авторы, как например Эрманн ⁽⁴⁾, в работах, где им приходилось измерять величину зрачка, вообще не приводят цифр, а пишут примерно так: незначительное расширение, увеличивающееся расширение, зрачок в форме щели, круглый зрачок и т. д. Другие авторы [Шимидцу (*Kenmatsu Schimidzu*) ⁽⁵⁾] пользовались для измерения ширины зрачка у живого кролика микроскопом, объективом которому служила +13D линза. Желая избежать субъективности при измерениях, мы использовали для этой цели фотографический аппарат с вынутым объективом и вставленной вместо него коротко-

фокусной двояковыпуклой линзой. Аппарат помещался над чашечкой с глазом, причем изображение глаза получалось на матовом стекле. Расстояния между матовым стеклом и линзой и между линзой и глазом были раз навсегда установлены и

ТАБЛИЦА 1.
Действие пуриновых оснований на зрачок
Ranae esculentae.

№ опыта	Вещество	Концен- трация	Расширение зрачка (в мм) в течение 1 часа	
			Горизонт. диам.	Вертик. диам.
3	Coffeinum purum	1:600	1,0	0,5
4	» »	»	1,0	0,8
5	» »	»	1,0	1,0
6	Coffeinum natrio-salicylicum	»	1,0	0,5
7	» »	»	0,2	0,5
8	Theobrominum natrio-salicylicum	Насыщ. раствор	0,8	0,5
9	Theobrominum natrio-salicylicum	»	0,3	0,2
11	Theobrominum natrio-benzoinum	»	0,8	0,3
12	Theobrominum natrio-benzoinum	»	0,5	0,6
13	Theophillinum purum	»	0,5	0,7
14	» »	»	0	0
15	» »	»	0,3	0,2
39	Natrium uricum	»	0,5	1,0
41	» »	»	0,7	0,7
42	Natrio-methylxanthin	»	0,3	0,2
43	» »	»	0,4	0,2

строго одинаковы во всех опытах. При малейшем изменении этих расстояний изображение зрачка на матовом стекле становилось неясным, так что границы ошибки опыта были весьма близки.

При той установке аппарата, с которой производились опыты, изображение получалось на матовом стекле в увеличенном виде приблизительно в 2 раза. Всегда одинаковое увеличение изображения ни в коей мере не служило препятствием, но зато позволяло с большой точностью при помощи циркуля и линейки измерять величину зрачка на матовом стекле.

Во всем остальном вся методика работы оставалась одинаковой с прежними опытами.

Для иллюстрации здесь также мы приводим протокол опыта.

Протокол опыта 35. 9/III — 1929. Т. 18°.

Rana esculenta. *Coffeinum purum*. 1:100.

Время	Опытный глаз			Контрольный глаз		
	Горизонт. диам.	Вертик. диам.	Примечания	Горизонт. диам.	Вертик. диам.	Примечания
	в мм			в мм		
1 ч. 30'	—	—	Опущен в 3 см ³ жидк. Рингера	—	—	Опущен в 3 см ³ жидк. Рингера
1 » 35'	6,5	4,5	—	6,5	4,5	—
1 » 40'	—	—	+ Coffeinum purum 1: 100	—	—	—
1 » 50'	8,0	5,5	—	6,5	4,5	—
2 » 00'	9,0	6,5	—	6,5	4,5	—
2 » 10'	9,0	8,0	—	6,5	4,5	—
2 » 20'	9,5	8,0	—	6,5	4,5	—
2 » 30'	9,5	8,0	—	6,5	4,5	—
2 » 40'	9,5	8,0	—	6,5	4,5	—

Здесь также приводим соответствующую кривую (см. рис. 2).

С *Coffeinum purum* были произведены опыты с разведениями от 1:100 до 1:12 000. В опытах с малыми концентрациями расширение зрачка в течение 1-го часа не наблюдалось, но в то время как зрачок у контрольного глаза через сутки сокращался до минимума, у опытного глаза зрачок или оставался нормальным или сужался на незначительную величину.

Опыты с *Coffeinum purum* приводим в виде сводной таблицы 2, в которой в силу указанных выше причин, так же как

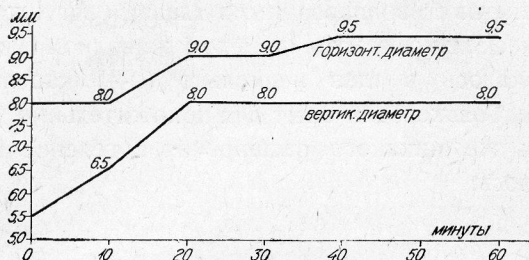


Рис. 2.

и в протоколе опыта 35, все указанные цифры в 2 раза более истинных.

ТАБЛИЦА 2.
Действие *Coffeini puri* на зрачок
Ranae esculentae

№ опыта	Раствор <i>Coffeini puri</i>	Расширение зрачка (в мм) в течение 1 часа	
		Горизонт. диам.	Вертик. диам.
34	1:100	3,5	4,0
35	1:100	3,0	3,5
33	1:300	2,0	3,0
36	1:600	1,5	1,5
38	1:600	1,5	1,5
37	1:1200	1,2	1,3
32	1:1500	1,0	1,0
40	1:2400	0,6	1,0
23	1:3000	+	+
27	1:3000	0,5	0,5
28	1:3000	0,5	0
29	1:3000	0,5	0,5
30	1:6000	+	+
31	1:12000	—	—

Примечание. Знаком «+» обозначено действие, препятствующее нормальному сужению зрачка через 24 часа. Знаком «—» обозначено отсутствие такого действия.

Как видно из таблицы, действие кофеина на зрачок прямо пропорционально его концентрации.

Кроме опытов с изолированными глазами лягушки нами было проделано несколько опытов на целом животном (кролик). Кроликам впускалось в глаз несколько (2-4) капель раствора *Coffeini puri*. Только один опыт дал положительные результаты, в остальных же никакого расширения в течение 1 и 2 часов не наблюдалось.

Выводы.

1. Испробованные нами, а возможно, что и все, пуриновые основания оказывают расширяющее действие на зрачок изолированного глаза лягушки.

2. Действие это не зависит, очевидно, от присутствия или положения метильных или окси-групп, аниона или присутствия другого катиона.

3. Расширяющее действие оказывает, вероятно, само пуриновое кольцо.

4. Действие *Coffeini puri* прямо пропорционально его концентрации.

5. Расширяющее действие повидимому зависит от раздражения окончаний симпатического нерва, находящихся в *m. dilatator pupillae*, принимая во внимание, что и на других органах (сердце) кофеин также раздражает окончания симпатического нерва.

6. Отсутствие действия пуриновых оснований при впускании в глаз целому животному объясняется вероятно той же причиной, по которой не дает расширения и адреналин при таких же условиях. *M. dilatator pupillae* через *ganglion cervicale superius* получает также тормозящие волокна. Торможение это не может быть преодолено адреналином, который при впускании в глаз всасывается в незначительном количестве. На изолированном же глазу при отсутствии *g. cervicale* расширение имеет место [Поульсон (Poulsso) (6)].

7. Метод определения содержания адреналина в крови на зрачках изолированных глаз лягушки может дать не совсем точные результаты в виду наличия в крови пуриновых оснований, также оказывающих расширяющее действие на зрачок.

В заключение считаю долгом выразить благодарность заведующему лабораторией С. В. Цыганову за предложенную тему работы и постоянное руководство при ее выполнении.

(Поступила в Редакцию 15 мая 1929 г.)

ЛИТЕРАТУРА

1. Heffter. — Handb. exp. Pharmacol. Bd. II, H. I, S. 588. 1920. — 2. Цит. по Heffter. см. (1). — 3. Цит. по Ehrmann. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 53, S. 97, 1905. — 4. Ehrmann. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 53, S. 97, 1905. — 5. Schmidz u. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 103, S. 52, 1924. — 6. Poulsso n. Учебник фармакологии. Русский перев., стр. 165, 1917.

ZUR FRAGE ÜBER DIE WIRKUNG EINIGER PURINBASEN AUF DIE PUPILLE.

Von J. Ettinger.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium des Staatlichen Chemisch-Pharmaceutischen Institutes in Odessa.

Die Frage über die Wirkung des Coffeins und im Allgemeinen der Purinbasen auf die Iris ist wenig untersucht worden, obgleich sie, in Anbetracht der existierenden Methode der quantitativen Bestimmung des Adrenalins im Blute, an isolierten Froschaugen, von Interesse ist (Meltzer und Ehrmann). Es ist bekannt, dass im normalen Blute des Menschen sich immer eine bestimmte Quantität von Harnsäure und anderer Purinbasen findet. Falls die Wirkung der Purinbasen auf die Iris wirklich stattfindet, kann das zweifellos bei der obengenannten Methode der Adrenalinbestimmung von Bedeutung sein, nämlich zu ungenauen Resultaten führen.

Alle von uns angestellten Versuche kann man in 2 Gruppen einteilen: Versuche mit Bestimmung des qualitativen Einflusses der Purinbasen auf die Pupille und Versuche über die Veränderung der Wirkung von Coffeinum purum in Abhängigkeit von seiner Konzentration.

Es sind von uns folgende Purinbasen geprüft worden: Coffeinum purum, Coffeinum natrio-salicylicum, Coffeinum natrio-benzoicum, Theobrominum natrio-salicylicum, Theobrominum natrio-benzoicum,

Theophyllum purum, Natrium uricum und das Na-Salz von 8-Methylxantin.

In allen Versuchen erhielten wir eine Pupillenerweiterung. Um die Subjektivität in den Versuchen über die Abhängigkeit der Wirkung des Coffeinum purum von seiner Konzentration zu vermeiden, machten wir zur Bestimmung der Pupillenweite photographische Aufnahmen.

Bei den Versuchen mit Coffeinum purum wurden Verdünnungen von 1:100 bis 1:12 000 angewandt.

Die Versuche zeigten, dass die Wirkung des Coffeins auf die Pupille gerade proportionell seiner Konzentration ist.

Ausser der Versuche an isolierten Froschaugen machten wir einige Versuche an lebenden Tieren (Kaninchen). Den Kaninchen wurden 2—4 Tropfen von Coffeinum purum in den Conjunctivalsack eingeführt. Nur ein einziger Versuch ergab positive Resultate, in den anderen Versuchen dagegen wurde im Laufe von 1-2 Stunden keine Erweiterung beobachtet.

Ergebnisse.

1. Die von uns untersuchten, möglicherweise aber auch alle, Purinbasen, weisen eine erweiternde Wirkung auf die Pupille des isolierten Froschauges, auf.

2. Diese Wirkung hängt, sichtbar, nicht von der Anwesenheit oder von der Stellung der Methyl oder. Oxy-Gruppen des Anions, oder von der Anwesenheit anderer Kationen ab.

3. Die erweiternde Wirkung zeigt, wahrscheinlich, der Purinring selbst.

4. Die Wirkung des Coffeinum purum ist gerade proportionell seiner Konzentration.

5. Die erweiternde Wirkung hängt, sichtbar, von der Erregung der Nervenendigungen des Sympathicus im M. Dilator pupillae ab, da das Coffein auch in anderen Organen (z. B. im Herzen) gerade die Nervenendigungen des Sympathicus erregt.

6. Das Ausbleiben der Wirkung der Purinbasen, beim Einführen in den Conjunctivalsack eines lebenden Tieres erklärt sich, wahrscheinlich durch dieselbe Ursache, wie auch das Ausbleiben der Pupillenerweiterung unter denselben Bedingungen nach Adre-

nalın. Der M. Dilatator pupillae erhält nämlich durch das Ganglion cervicale superior auch hemmende Fasern. Diese Hemmung kann nicht durch das Adrenalin, welches beim Einführen in den Conjunctivalsack nur in einer kleinen Menge resorbiert wird, beseitigt werden; am isolierten Auge aber bei der Abwesenheit des G. cervicale findet eine Erweiterung statt.

7. Die Methode der quantitativen Bestimmung des Adrenalins im Blute an der Pupille eines isolierten Froschauges kann ungenaue Resultate liefern in Abhängigkeit von den Purinbasen im Blute, welche auch eine erweiternde Wirkung zeigen.

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ К ПОЛУЧЕНИЮ УСЛОВНОГО
РВОТНОГО РЕФЛЕКСА.*С. И. Лебединская.*

Из отдела эксперимент. фармакологии Гос. института эксперим.
медицины.

В 1922 г. Крылов выяснил, что при повторных инъекциях собакам морфия не только не наблюдается привыкания к этому яду, но наоборот — явления отравления при тех же дозах наступают быстрее, чем при первоначальных инъекциях. Тогда же им было высказано предположение о том, что повышение чувствительности есть результат образования условного рефлекса на морфий. При более подробной разработке им этого вопроса в лаборатории акад. И. П. Павлова в 1923 г. выяснилось, что если собакам делать ежедневно в одной и той же обстановке инъекции снотворных доз морфия, то затем достаточно лишь одного соблюдения условий, сопровождающих инъекцию без самого введения морфия, чтобы вызвать картину морфийного отравления. Так например после 6—8, а у некоторых собак даже после одной инъекции, простое потирание ватой места обычного укола вызывало слюнотечение, рвоту, дефекацию и сон. Анализ этого явления показал, что ему действительно свойственны все признаки, характеризующие условный рефлекс. Столь же быстро, как на морфий, автору удалось выработать у собаки условный рефлекс на производное морфия — дионин, который выражался в слюнотечении, рвотных движениях и сонном состоянии.

Однако такой близкий морфию по своему химическому составу препарат как апоморфин дал при опытах с ним в том же направлении другие результаты, хотя апоморфин является по преимуществу рвотным ядом. Подкопаев в 1914 г., желая подойти к вопросу о возможности получения условного рефлекса

на автоматическое раздражение, применил для этой цели апоморфин.

Вкратце методика его заключалась в следующем: собаке впрыскивалось 0,001 апоморфина, через 2 мин. после впрыскивания, т. е. около того времени, когда появлялась *pausea*, начиналось звучание тона органной трубы, которое продолжалось все время *pausea* и периода рвоты. Апоморфин вводился 3 раза за один опытный сеанс, опыты ставились с перерывами. После 202 сочетаний ему удалось получить при условном раздражении (звучание трубы) лишь *pausea*, в дальнейшем (на каком сочетании, автор не указывает) 2—3 раза был получен «весь комплекс апоморфийной рвоты, начиная со слюнотечения и кончая извержением пищевых остатков из полости желудка через рот».

Однако Крылову, который повторял опыты Подкопаева, получить условный рвотный рефлекс на апоморфин не удалось. Позднее Корнель и Грей (Cornell and Grey), впрыскивая собакам ежедневно в течение 4 месяцев рвотные дозы апоморфина, не обнаружили у последних ни привыкания, ни повышения чувствительности: «никогда не появлялось рвотного и слюнного условных рефлексов, как от морфина». С этим вполне согласуются старые опыты Зибберта (Siebert), который не видел изменения реакции собаки при повторном введении апоморфина в течение долгого времени.

Итак, приведенные литературные данные с несомненностью указывают на трудность получения условного рвотного рефлекса на апоморфин.

Такое резкое различие в образовании условных рефлексов у двух столь близких химических веществ как морфий и апоморфин заставляет искать причину этого различия в их безусловном действии. Рвота от апоморфина является следствием изолированного раздражения рвотного центра в продолговатом мозгу. Картина отравления морфием — слюнотечение, рвота, миозис, дефекация — есть результат возбуждения целого ряда центров. Возможно, что для образования условного рефлекса недостаточно безусловного рефлекса одного сегмента, а необходимо большее распространение возбуждения в головном мозгу, захватывающее целый ряд центров.

Исходя из таких предположений, я по предложению В. В. Савича занялась выяснением этого вопроса. Для того чтобы решить, действительно ли трудность или даже невозможность образования условного рефлекса является следствием ограниченности его действия, нам казалось уместным применить комплексный раздражитель, в состав которого входил бы агент, способный создать достаточно широкое поле возбуждения в мозгу, и затем апоморфин, как элемент, специально возбуждающий рвотный центр. Таким дополнительным раздражителем к апоморфину мы избрали атропин, примененный впервые в качестве автоматического раздражителя Крыловым. Выбор наш пал на атропин потому, что (как показали опыты Крылова) на него очень легко образуется условный рефлекс в виде резкого слюнотечения, сопровождающегося общим возбуждением, этот условный рефлекс является обычно очень стойким, кроме того действие атропина настолько различно от апоморфина, что исключает возможность неправильного толкования результатов.

Для моих опытов мне служили две собаки. Оба животных содержались на одном и том же пищевом режиме и кормились одновременно за 1—2 часа до начала опыта.

Одной из собак, «Белке», весом 7800 г, в станке при соблюдении каждый раз одной и той же опытной обстановки вводилась под кожу смесь атропина с апоморфином. Первое время (в 9 опытах) атропин применялся в дозе 0,005, впрыскивания же апоморфина мы начали с дозы 0,0006 и довели в течение тех же 9 опытов до 0,0002. Изменения в дозировке обусловлены тем, что мы хотели поймать оптимальные условия для выявления комплекса. Ведь нам нужно было прежде всего создать широкое поле общего возбуждения и затем ввести туда возбуждение рвотного центра. Вот почему мы на первых порах взяли большую дозу атропина и старались по возможности уменьшить дозу апоморфина до минимальной, еще вызывающей рвоту. После впрыскивания смеси атропина с апоморфином в станке мы постоянно через 2—8 мин. наблюдали многократную рвоту (6—13 раз), состояние общего возбуждения — лай, визг, одышку, повышение t° от $0,2^{\circ}$ — $0,9^{\circ}$, сухость слизистой оболочки полости рта. Уже после 2 опытных дней выработался условный рефлекс (слюнной) на атропин. Приводим протокол опыта.

Опыт 19/XI — 28 г. Собака поставлена в станок в 12 час. Немедленно (без впрыскивания) начинается двигательное возбуждение, лай, визг, одышка, сильное слюнотечение. Слюна в виде обильной пены покрывает морду и грудь животного, станок, разбрызгана по полу. В 12 час. 15 мин. снимаю со станка и привязываю вне опытной комнаты. Возбуждение сразу же прекращается, собака успокаивается и ложится, вместе с тем прекращается и слюнотечение.

Условный рефлекс на атропин все время был чрезвычайно стойко: резкое слюнотечение, двигательное беспокойство, лай, одышка и повышение t° неизменно повторялись всякий раз при постановке в станок.

После 8 сочетаний был введен один атропин для того, чтобы выяснить, не будет ли рвоты после введения одного атропина, т. е. не выявит ли один из компонентов картины, характерной для всего комплекса. Однако, кроме симптомов, характерных для атропина, нам ничего наблюдать не удалось.

Добившись стойкого возбуждения от атропина, мы решили усилить рвотный компонент, поэтому, начиная с 10 го опыта, мы уменьшили дозу атропина до 0,0025, а дозу апоморфина постепенно увеличили до 0,001 г. В такой дозировке мы произвели еще 15 впрыскиваний. После 25 впрыскиваний от начала наших опытов с этой собакой впервые мы наблюдали условную рвоту. Привожу протоколы 2 первых опытов, в которых мы наблюдали условную рвоту.

Опыт 12/I — 29 г. Собака приведена в помещение лаборатории в 11 час. 50 мин. у., t° , измеренная перед опытом вне экспериментальной комнаты д-ром Г., — 39,1. В 12 ч. собака поставлена в станок. Сразу же начинается двигательное беспокойство, резкое слюнотечение, одышка, лай. В 12 ч. 15 мин. рвота пищевыми массами. В 12 ч. 18 мин. рвота. В 12 ч. 20 мин. — t 39,5°. В 12 ч. 25 мин. — рвота.

Опыт 14/I — 29 г. t° , измеренная перед опытом вне экспериментальной комнаты д-ром Г., 38,7°. В 12 ч. 9 мин. у. собака поставлена в станок. Немедленно после помещения в станок — резкое слюнотечение, двигательное беспокойство, лай, одышка. В 12 ч. 10 мин. введено 4 см³ физиологического раствора. В 12 ч. 14 мин. — рвота; в 12 ч. 16 мин. — рвота; в 12 ч. 17 мин. — рвота; в 12 ч. 18 мин. — рвота; в 12 ч. 20 мин. — Умолкает, подавлена; в 12 ч. 25 мин. — t 39,6°; в 12 ч. 43 мин. — рвота, в 12 ч. 45 мин. — рвота. Снята со станка в 1 ч. 25 мин. Рвота в этот день больше не повторялась.

После того как был получен таким образом условный рвотный рефлекс, было интересно выяснить, насколько он является проч-

ным. С этой целью каждый раз, когда собака ставилась в станок, ей впрыскивался под кожу физиологический раствор вместо смеси атропина с апоморфином. Но еще спустя месяц от начала впрыскиваний физиологического раствора установка животного в станок вызывает многократную условную рвоту.

Опыт 7/II — 29 г. Т. перед опытом 38,8°. В 12 ч. 14 мин. собака поставлена в станок. Немедленно после этого начинаются одышка, лай, незначительное слюнотечение. В 12 ч. 21 мин. посматривает на тазик (для рвотных масс), мнется, переступает с лапы на лапу. В 12 ч. 22 мин. рвотные движения; 12 ч. 24 мин. — рвота пищевыми массами; 12 ч. 25 мин. — рвотные движения; 12 ч. 26 мин. — рвотные движения; 12 ч. 27 мин. — рвота; 12 ч. 29 мин. — t 39,4°; 12 ч. 31 мин. — рвота. Рвоты в этот день больше не появлялось.

Однако постепенно условный рвотный рефлекс был угашен. Любопытно отметить, что слюнотечение уменьшалось параллельно с угашением рвоты, и к тому моменту, когда условная рвота была угашена, мы больше не наблюдали и слюнотечения, в то время как условное повышение температуры держалось еще некоторое время спустя после угашения условных слюнотечения и рвоты. Далее, интересно, с какой постепенностью наступало угашение. Для того чтобы вызвать условную рвоту, нужно было соблюдение все большего числа компонентов, сопровождавших прежде безусловный рефлекс. Так вначале рвота наступала только от одной установки в станок, затем собаку рвало только после того, как я очень близко к ней подходила и побрякивала шприцем, еще дальше нужно было подвигать перед мордой животного тазиком, в который животное было приучено извергать рвотные массы, еще позднее рвота наступала только после введения физиологического раствора и наконец через 1 мес. 19 дней введение физиологического раствора перестало давать рвоту. Тогда мы решили применить введение под кожу одного апоморфина, рассчитывая на то, что он сможет оживить условный рефлекс, который явился следствием применения комплексного безусловного раздражения. После 3 опытов с введением одного апоморфина, сразу после того как собака была поставлена в станок, появились: двигательное беспокойство, лай, одышка, резкое слюнотечение. В последующих опытах слюнотечение не всегда наблюдалось.

После 11 инъекций апоморфина мы снова наблюдали условную

рвоту, но она держалась всего лишь в 2 опытах. Достаточно было однократного введения физиологического раствора, чтобы окончательно угасить как условную рвоту, так и условное слюнотечение. В данной серии опытов повышение t наблюдалось всего один раз (на $0,4^\circ$). В последующих 75 опытах с введением одного апоморфина нам ни разу не удалось наблюдать условного слюнотечения, рвоты, повышения температуры, несмотря на то что помещение собаки в станок каждый раз вызывало двигательное беспокойство, лай и одышку.

Перехожу к опытам на второй собаке.

«Мальчик», кобель, весом 5200 г, ежедневно получал под кожу один апоморфин в дозах 0,0002 — 0,001 г, который обязательно вызывал безусловную рвоту. В течение 50 опытов нам ни разу не удалось наблюдать ни условной рвоты, ни повышения температуры. Затем мы перешли к комбинированному введению апоморфина с атропином. Вначале атропин вводился в дозе 0,005 г, а апоморфин в дозе 0,0005 г. После того как выработалось условное слюнотечение, мы уменьшили дозу атропина до 0,0025, а дозу апоморфина увеличили до 0,001 г. После 4 опытов комбинированного введения атропина с апоморфином мы впервые наблюдали резкое условное слюнотечение, а после 6 опытов один укол иглой в обычное место впрыскивания дал условную рвоту (следует отметить; что у данной собаки помещение ее в станок вызывало лишь легкое беспокойство; ни лая, ни одышки, ни повышения температуры мы ни разу не видели).

У этой собаки условные рвота и слюнотечение легко угасались введением физиологического раствора или просто неподкреплением безусловным раздражителем, но затем последующее введение апоморфина с атропином вновь быстро и регулярно вызывало условную реакцию.

Так 28/V — 1929 г. рвота после введения 0,0025 атропина и 0,001 апоморфина. 29/V — 1929 г. поставлен в станок в 11 ч. 30 мин. Немедленно после помещения в станок рвота, через 2 мин. еще раз рвота. Слюнотечения нет. Через 10 мин. съедает рвотные массы; в 12 ч. 55 мин. ввела 0,0006 апоморфина и 0,005 атропина; 12 ч. 59 мин. — рвота.

30/V — 1929 г. поставила в станок в 11 ч. 55 мин. Немедленно рвота пищевыми массами. Слюнотечение очень незначительное; 12 ч. 2 мин. — рвота; 12 ч. 5 мин. — съедает рвотные массы. Подкрепления безусловными

раздражителями не произвожу. 31/V, 1/VI, 3/VI — условной рвоты нет. Подкрепляю введением 0,005 атропина и 0,001. апоморфина.

4/VI — 1929 г. при постановке в станок спокоен, резкое слюнотечение, через 3 минуты — рвота. Подкрепления безусловным раздражителем не произвожу.

6/VI и 7/VI — 1929 г. условной рвоты нет. Подкрепляю введением 0,0025 атропина и 0,0006 апоморфина.

8/VI — 1929 г. привели в станок в 11 ч., через 1 мин. — рвота. Спокоен. Через 2 мин. — резкое слюнотечение и небольшое слезотечение; 11 ч. 30 мин. — рвота; 11 ч. 6 мин. — рвота; 11 ч. 9 мин. — рвота.

Таким образом из наших опытов мы видим, что: 1) введение под кожу одного апоморфина в дозах 0,0002 — 0,001 не привело к выработке условного рвотного рефлекса; 2) введение под кожу апоморфина в тех же дозах вместе с атропином в дозах 0,005 — 0,0025 легко приводит к образованию условного рвотного рефлекса, который характеризуется значительной стойкостью.

На основании наших данных можно сделать тот вывод, что для образования условной связи недостаточно изолированного возбуждения одного сегмента, например изолированного возбуждения рвотного центра. Если принять во внимание легкость образования условных одышки и понижения t° на почве перегревания, т. е. возбуждения теплового центра (опыты д-ра Молдавской), а также и наши опыты с образованием условной рвоты на почве комбинированного действия атропина и апоморфина, можно принять то положение, что для образования условной связи требуется возбуждение среднего мозга как основы для соответственных реакций. С этим выводом совпадают и наблюдения Крылова о легкости образования условной реакции на введение морфия: кроме действия на кору мы видим и действие на средний мозг хотя бы из факта сужения зрачков центрального происхождения под влиянием морфия.

(Поступила в Редакцию 18 июня 1929 г.)

ЛИТЕРАТУРА.

Крылов. Тукм. Жур. 1922, № 6. Сборник, посвященный 75-летию акад. И. П. Павлова. — Он же. Вестн. соврем. ветерин. № 13 и 14, 1927. — Cornell and Gray. Proc. Soc. exp. Biol. u. Med., v. 2, 1928. — Молдавская. Русск. физиол. журн., т. XI, в. 5. — Подкопаев. Труды физиологич. лаборат. акад. И. П. Павлова, т. I, в. 2 и 3; Zbl. — Siebert. Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Apomorphins. 1871.

EINIGE BEITRÄGE ZUR GEWINNUNG EINES BEDINGTEN BRECHREFLEXES.

Von *S. I. Lebedinskaja*.

Aus der Abteilung für experimentelle Pharmakologie des Staatsinstituts für experimentelle Medizin. (Vorstand: Prof. W. W. Savitsch.)

Die Arbeit wurde an zwei Hunden ausgeführt. Einem von diesen (mit Körpergewicht 7800 g) wurde, jedesmal unter denselben Bedingungen, subkutan eine Mischung von Apomorphin (0,0002—0,001 g) und Atropin (0,005 — 0,0025) eingeführt. Nach 25 Injektionen hat sich ein bedingter Reflex ausgearbeitet, welcher in Erbrechen, Dyspnoe und Temperatursteigerung sich äusserte. Zum Erlöschen des bedingten Brechreflexes waren 1 Monat und 19 Tage erforderlich. Dem anderen Hunde (mit Körpergewicht 5200 g) wurde unter denselben Bedingungen subkutan Apomorphin allein (0,0002 — 0,001 g) eingeführt. 50 Injektionen riefen keine Ausbildung eines bedingten Reflexes hervor. Darauf wurde bei demselben Hunde eine kombinierte Einführung von Apomorphin mit Atropin begonnen. Nach 6 Injektionen hat sich auch bei diesem Hunde ein bedingter Brechreflex ausgearbeitet.

Auf Grund dieser Tatsachen kann der Schluss gezogen werden, dass zur Ausbildung eines bedingten Reflexes die Auslösung eines unbedingten segmentären Reflexes z. B. des Brechreflexes nicht genügt. Wenn man die Leichtigkeit der Ausbildung einer bedingten Dyspnoe durch Überwärmung d. h. durch Erregung des Wärmезentrums (Versuche von Dr. Moldavskaja) in Betracht zieht, sowie unsere Versuche mit Ausbildung eines bedingten Erbrechens durch kombinierte Wirkung von Atropin und Apomorphin, so kann behauptet werden, dass für die Ausbildung eines bedingten Reflexes die Erregung des Mittelhirns als Basis für die entsprechende Reaktion notwendig ist. Mit dieser Folgerung stehen auch die Beobachtungen von Krylow über die Leichtigkeit der Ausbildung einer bedingten Reaktion auf Morphiumeinführung in Einklang. Ausser der Wirkung auf die Rinde ersehen wir auch eine Wirkung auf das Mittelhirn z. B. aus der Pupillenverengung zentralen Ursprungs unter dem Einfluss von Morphem.

Ответственный редактор *В. В. Савич*.

Ленинградский Областит № 46706.

П. 20. Гиз № 37068 м.

Тираж 800.

Тип. им. Бухарина. Ленинград, ул. Моисеенко, 10.