

283

РУССКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



РЕДАКЦИЯ:

Веселкин, Н. В., Кекчеев, К. Х., Лихачев, А. А., Орбели, Л. А.,
Савич, В. В., Салазкин, С. С., Шатерников, М. Н.

Почетный редактор Иван Петрович ПАВЛОВ

Ответственный редактор А. А. ЛИХАЧЕВ

Секретарь С. И. ЛЕБЕДИНСКАЯ

ТОМ XIII. ВЫПУСК 4—5

СО Д Е Р Ж А Н И Е

	СТР.
М. М. Либерман. — К вопросу о методологических принципах организации исследований профессионального утомления	465
И. А. Барышников. — Влияние парасимпатической нервной системы на симпатическую иннервацию скелетной мускулатуры	476
Е. И. Николаева. — О сопротивлении седалищного нерва лягушки при пропускании переменного и постоянного тока. Сопротивление живого и убитого нерва	489
Г. Е. Владимиров, М. Я. Галвяло и К. А. Макарова. — Глютатион, методы его получения, его свойства, термостабильная окислительно-восстановительная система	499
В. М. Карасик. — К учению о диспноэ у холонокровных. Действие синильной кислоты на дыхание лягушки	525
С. М. Дионисов. — Микромодификация казеинного метода количественного определения пепсина в желудочном соке	547
В. Д. Янковский. — Прибор для автоматической записи температурной кривой	556
П. Н. Веселкин. — Опыты над проницаемостью сосудов глаза и мозга для кислот и основных красок	560
Г. Д. Образцов. — О щелочном резерве у детей психоневротиков	570
Г. Д. Образцов. — О зависимости между аммиачным коэффициентом и активной кислотностью мочи у детей-психоневротиков	576
И. А. Ветохин. — Захватывание пищи и питание медуз <i>Aurelia aurita</i> L. в связи с работой мерцательного эпителия	585
М. Н. Каллиникова. — Магний крови у детей психоневротиков	602
М. Н. Каллиникова. — Калий и кальций крови у детей психоневротиков	606

К ВОПРОСУ О МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПРИНЦИПАХ ОРГАНИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УТОМЛЕНИЯ.

М. М. Либерман.

Из Ленинградского института по изучению профессиональных заболеваний.
Директор проф. Н. А. Вигдорчик.

Под термином „утомление“ следует понимать совокупность функциональных изменений, наступающих в организме под влиянием некоторой определенной работы, выполненной в определенный промежуток времени, и приводящих к временному понижению трудоспособности организма. Изучение явлений профессионального утомления представляет не только значительный теоретический интерес, но имеет и большое практическое значение, так как результаты подобных исследований должны послужить базой для действительно научной организации труда, осуществляемой на точном знании законов физиологии человеческого организма. Этим объясняется то широкое распространение, какое получили в настоящее время и у нас, и на Западе углубленные исследования явлений утомления, и тот интерес, который проявляется к ним со стороны как научных, так и производственных кругов. Это же обстоятельство обязывает исследователей к наивозможной тщательности в отношении применяемой организационной и методической схемы исследований, дабы обеспечить результатам последних наиболее достоверную интерпретацию.

Несомненно, исследования профессионального утомления по своей методологии относятся к типу экспериментальных работ. Основной особенностью эксперимента, как метода научного исследования, является, как известно, то, что при нем все принимающие участие в эксперименте условия остаются во всех случаях неизменными, за исключением одного: того именно условия, влияние которого на изучаемое явление интересует исследователя. В зависимости от того, дана ли такая комбинация условий вне зависимости от намерений экспериментатора или создана им нарочито, различают эксперимент естественный и искусственный.

Исследование профессионального утомления представляет собой сочетание этих двух видов экспериментирования, поскольку момент работы в форме профессиональной деятельности имеет место независимо от желания экспериментатора, и лишь необходимость регистрировать реакции организма на эту работу при помощи специальных методов исследования (а в некоторых случаях также введение необходимых по ходу исследования изменений в существующий режим труда) требует со стороны экспериментатора активного вмешательства в обычные условия поведения подопытной группы лиц. При этом, принимая за основную организационную схему исследования профессионального утомления измерение функций организма до и после работы (примерно — в 8 ч. утра и 4—5 час. вечера) и рассматривая наблюдающиеся во второй, вечерней, точке обследования — по сравнению с первой, утренней, точкой — сдвиги в функциях, как индикаторы утомления, наступившего в результате выполненной работы, — исследователи молчаливо исходят из предположения (ничем, однако, не подкрепленного), что все входящие в обе части эксперимента, т. е. утром и вечером, условия остаются совершенно тождественными — за исключением того лишь обстоятельства, что первое измерение проводилось до работы, а второе — после работы, т. е. что варьировал исключительно и именно тот фактор, влияние которого на состояние организма является предметом изучения. Очевидно, что если бы такая исходная посылка в каком-нибудь отношении оказалась неверной, и выяснилось бы, что кроме фактора работы в условия эксперимента вклинивается еще хотя бы один дополнительный варьирующий фактор, могущий отразиться на физиологическом состоянии организма, то полученные конечные результаты исследования в их теоретической интерпретации рискуют получить ложное освещение: наступившие в состоянии организма изменения могут ошибочно быть приписаны влиянию выполнявшейся работы, в то время как в действительности они, быть может, обусловлены совсем иными моментами, никак с физиологией трудового процесса даже не связанными.

Работая в Государственном рефлексологическом институте по изучению мозга над исследованием профессионального утомления больничного среднего медицинского персонала, Либерман, Очкина и Рабинович имели, среди прочих подопытных лиц, группу медицинских сестер в количестве 39 человек, несших дежурство в больнице попеременно от 9 часов утра до 3 час. дня, от 3 час. дня до 9 час. вечера и от 9 час. вечера до 9 час. утра.¹ Обследуя повторно эту группу сестер перед вступлением их в дежурство в 9 час. утра,

¹ Ленинградск. медиц. журн., № 10, 1927 г.

в 3 час. дня и в 9 час. вечера, авторы получили средние величины, представленные в табл. 1, характеризующие состояние некоторых физиологических функций испытуемых в различные периоды дня. Не входя в рассмотрение цифр по существу, мы можем констатировать, что характеризующие ими функции претерпевают известные изменения на протяжении дня. Мы должны, далее, учесть, что эти изменения не находятся в связи с выполнением испытуемыми своих профессиональных обязанностей, поскольку мы, в данном случае, учитываем измерения, проводившиеся всегда до вступления их в дежурство.

ТАБЛИЦА 1.

Метод исследования \ Время исследования	9 час. утра	3 час. дня	9 час. веч.
Задержка дыхания (в сек.)	22,3	23,2	24,2
Динамометрия (в единиц скалы)	58,8	61,6	58,8
Тремометрия (в показаниях электросчетчика)	17,9	14,6	20,5
Тест Крепелина (по количеству выполненных арифметических действий)	87,2	94,2	90,6
Тест Нечаева (по количеству воспроизведенных на память чисел)	9,0	8,7	8,6

Подобные изменения в состоянии функций могут быть отнесены, во-первых, за счет „колеблемости“ их. Под этим термином мы понимаем свойственную психофизиологическим функциям лабильность, в силу которой, будучи дважды измерены, они дают каждый раз — до некоторой степени — различные показания, хотя бы все условия эксперимента, казалось, оставались в обоих случаях совершенно одинаковыми — поскольку, конечно, таковые поддаются учету экспериментатора. Другой причиной наблюдавшихся изменений в различные точки дня могло бы служить то обстоятельство, что, являясь на службу в 9 час. утра, в 3 часа дня и в 9 час. вечера, испытуемые подвергаются обследованию при неравнозначных условиях: в одном случае — после утреннего сна, в двух других случаях — после предварительно выполненной — в большем или меньшем количестве — бытовой нагрузки. Но на ряду с этими приведенными здесь предположениями имеются еще и иные, более общего характера, теоретические соображения, которые также должны быть приняты во внимание при обсуждении интересующих нас явлений, поскольку они указывают на существование моментов, играющих, быть может, основную роль в возникновении различий, характеризующих функциональное состояние организма в различные периоды дня.

Такие явления, как клонение человека ко сну в вечерние часы и связанное с этим особое состояние мозговой коры, а через это и центров прочих отделов нервной системы и, конечно, иннервируемых последними органов, далее — повышение температуры, учащение пульса и многое другое, и наступающий в последующем возврат к прежнему состоянию в утренние часы — наводит на мысль, что человеческий организм на пути своего филогенетического развития, приспособляясь к окружающей среде и, в частности, к меняющейся на протяжении суток высоте стояния солнца, как могущественнейшего биологического фактора, — приспособил к этому последнему различную во времени интенсивность своих физиологических отправлений, что и привело к суточной цикличности их. Очевидно, если эти явления в природе действительно имеют место, то мы здесь имеем дело с одним из тех факторов, о которых речь шла выше, — с фактором, неизменно сопутствующим всем измерениям утомления и отражающимся на получаемых показаниях, что, конечно, сильно затрудняет правильную их расшифровку. При таких условиях, производя у рабочего измерение функций в различные периоды суток, отделенные один от другого многочасовым (в частности—8-часовым) промежутком, мы, в сущности, никогда не знаем, является ли обнаруженный сдвиг в функциях физиологическим и независимым от работы или же, наоборот, он обусловлен выполненной в истекший промежуток времени работой.¹

Исходя из этих соображений, мы сочли правильным искать путей, которые, во-первых, дали бы нам возможность установить действительное наличие циклических изменений в состоянии функций и, во-вторых, позволили бы, хотя до некоторой степени, и, если не количественно, то, по крайней мере, качественно, — расчленить эти два, в обычных условиях столь тесно переплетающихся, фактора влияния на высоту функций: фактора цикличности и фактора утомляемости. Поэтому, занимаясь в Ленинградском институте по изучению профессиональных заболеваний исследованием особенностей реакции организма на дневную работу у рабочих-канатчиков, мы включили, по совету директора Института проф. Н. А. Вигдорчика, в план своей работы обследование испытуемых на ряду с рабочими днями также и в нерабочие — контрольные дни. В этих случаях рабочие проводили все положенное время на территории фабрики, подчиняясь во всех отношениях обычному режиму — с той, однако, разницей, что совершенно в эти дни не работали.

Испытуемая группа состояла из 53 взрослых рабочих-мужчин

¹ При применении многоточечной на протяжении рабочего дня системы обследования суть дела от этого, очевидно, ни в какой мере не меняется.

нормального здоровья. Каждый из этих испытуемых, на ряду с обследованием в рабочие дни, подвергался также обследованию на предмет контроля повторно в течение 2 нерабочих дней — оба раза в 8 час. утра и в 5 час. вечера.

Не предполагая занять на этих страницах внимание читателя углубленным анализом всего добытого при исследовании материала, мы в табл. 2 приводим в качестве образца некоторые наиболее показательные из полученных данные специально нас здесь интересующей контрольной части обследования, проводившегося, как только что указывалось, в дни, когда испытуемые не работали. В графе 1 даны

ТАБЛИЦА 2.

Метод исследования	Итог. сдвиг функций в % от утра к вечеру	колич. случ. в %, дающих ту же направ- лен. сдвига, что и итог. велич.	Средн. сдвиг в % для подгруппы со знаком +	Средн. сдвиг в % для подгруппы со знаком —
	1	2	3	4
Систолическое давление	+ 2,9	68	5,8	3,1
Пульсовое давление	+17,6	68	35,6	21,6
Индекс Кремптона	+20,8	62	56,1	14,3
Частота дыханий	+ 5,5	68	11,4	9,9
Задержка дыхания	+ 4,0	59	16,4	14,3
Скорость реакции	+ 3,6	57	16,1	13,7
Сила сжатия кисти	+ 3,7	59	8,5	5,7
Становая сила	+ 2,6	59	6,1	3,6

итоговые средние сдвиги функций для всего коллектива испытуемых к 5 часам вечера по сравнению с состоянием их в 8 час. утра. Сдвиги эти выражены в процентах, если за исходные величины сравнения принять цифры утренних измерений; знак + указывает на повышение численного значения функции к вечеру, знак — на понижение его. В графе 2 указывается, в каком проценте случаев по отношению к общему количеству имеющихся по данному методу измерений обнаруживается та же направленность сдвига (т. е. в сторону + или —), что и в итоговом сдвиге для всего коллектива: например, если частота дыхания показывает (согласно данным графы 1) для коллектива в целом к вечеру учащение, то такое учащение дают именно 68% всех испытуемых. В графе 3 приводится средняя величина сдвигов для испытуемых, показывающих к вечеру повышение численного значения функции, в графе 4 — показывающих соответствующее снижение величины функции.

Рассмотрение данных таблицы позволяет установить следующие положения:

1. Цифры, приведенные в графе 1, показывают, что в дни нерабочие, в условиях естественного покоя при бодрственном состоянии организма, функции дают от утра к вечеру определенные сдвиги, более или менее резко выраженные.

2. Данные графы 2 показывают, что преобладающее большинство испытуемых индивидов дает по всем функциям сдвиги, аналогичные по своей направленности итоговым сдвигам, отражающим соответствующие суммарные изменения в функциях у всего коллектива испытуемых в целом (приведенные в графе 1). Процент этого большинства колеблется между 57 и 68%; остальная часть испытуемых делится на 2 небольшие подгруппы, из коих одна не дает совсем сдвигов (сдвиг = 0), другая же дает сдвиги противоположной направленности.

3. Сопоставление цифр, приведенных в графах 3 и 4, между собой, с одной стороны, и с данными графы 1, с другой, показывает, что группа испытуемых, дающая такие же по направленности сдвиги, как и коллектив в целом (а таковая группа, как только что указывалось, включает во всех случаях большинство испытуемых), дает сдвиги более четко выраженные, чем сдвиги противоположной направленности, обнаруживаемые группой меньшинства. Так, например, по частоте дыхания группа испытуемых, показывающих к вечеру учащение дыхания, характерное также и для коллектива в целом, дает это учащение в размере 11,4%, в то время как группа, показывающая нехарактерное для большинства урежение дыхания, дает урежение в размере лишь 9,9%.

Приведенные положения позволяют, нам кажется, прийти к заключению, что и в дни нерабочие в организме человека происходят определенные изменения в функциях от утра к вечеру, изменения, не обусловленные, следовательно, факторами, имеющими отношение к психофизиологии трудового процесса, и могущие, повидимому, быть отнесенными за счет суточной цикличности физиологических функций. Соотношения же закономерности, изложенные в пунктах 2 и 3, дают основание полагать, что изменения эти в своем числовом выражении, характеризующем итоговые сдвиги целого коллектива, отнюдь не являются случайными, и что поскольку они во всех случаях обусловлены, во-первых, наличием преобладающего большинства испытуемых, дающих однородный по своей направленности сдвиг, и, во-вторых, незначительностью сдвига обратного направления, обнаруживаемого меньшинством, — постольку эти изменения могут быть признаны вполне типическими — по крайней мере, в рамках каждого данного коллектива испытуемых.

Практическим выводом из изложенного является указание на необходимость при изучении профессионального утомления включать

в план исследования также контрольные исследования в нерабочие дни — ради возможности наиболее полной и достоверной интерпретации данных, получаемых при исследовании организма в рабочие дни.

В заключение мы позволим себе привести для иллюстрации несколько случаев из нашего опыта, показывающих, в каких направлениях может быть использован собранный путем предлагаемой организации исследования материал.

1. В некоторых случаях функция, показывающая ухудшение к концу рабочего дня, дает аналогичный сдвиг и в нерабочий день. У группы из 20 рабочих-чесальщиков пульс к вечеру рабочего дня дает учащение на 5,5%. Контрольные исследования, однако, показывают, что это учащение не должно быть отнесено целиком за счет выполненной работы, так как та же группа испытуемых в нерабочий день дает учащение пульса в размере 1,7%.

Диастолическое давление крови у группы из 33 прядильщиков в рабочий день повышается на 2,6%; однако это повышение не может рассматриваться как показательное, если принять во внимание, что в контрольный день у этой группы наблюдается почти такое же повышение давления — в 1,5%.

В других случаях, наоборот, функция, показывающая ухудшение к концу рабочего дня, обнаруживает улучшение в контрольный день. Исследуя функциональное состояние сердечно-сосудистой системы по методу Кремптона, мы получили снижение индекса в рабочий день у прядильщиков на 14,9%, у чесальщиков — на 18,1%. Эти большие сдвиги приобретают особую значимость, как индикаторы наступившего утомления, благодаря тому обстоятельству, что в контрольный день указанные индексы дают повышение соответственно на 14,4 и 17,7%.

2. При исследовании обеих групп испытуемых по методу задержки дыхания мы получили увеличение длительности задержки к концу рабочего дня у прядильщиков на 1,8%, у чесальщиков на 1,3%. Поскольку удлинение времени задержки дыхания свидетельствует об улучшении экономики газообмена в организме, постольку на первый взгляд может создаться представление, будто профессиональная работа наших испытуемых содействует улучшению их физиологического состояния. Ошибочность такого предположения, однако, наглядно обнаруживается, если сравнить эти цифры с теми, которые получаются при обследовании испытуемых в контрольные дни. В этом случае задержка дыхания увеличивается у прядильщиков на 3,8%, у чесальщиков на 4,1%; значит, физиологическая функция, находящая свое выражение в данных, получаемых по методу задержки дыхания, имеет

естественную тенденцию улучшаться к 5 часам вечера — независимо от выполняемой работы. Сопоставляя между собой цифры повышения длительности задержки в рабочие и контрольные дни, мы видим, что эти сдвиги в сторону улучшения выражены более значительно в контрольные дни, нежели в рабочие; а отсюда следует, что работа не только не способствует улучшению состояния функций, но, наоборот, действует в обратном направлении, угнетая, подавляя физиологическую склонность организма к удлинению времени задержки дыхания на протяжении дня. Правильность предлагаемой расшифровки данных получает подтверждение еще и с другой стороны: сравнивая между собой абсолютные величины длительности задержки дыхания, выраженные в секундах, в 5 час. вечера в рабочий и контрольный день, мы получаем для прядильщиков соответственно 48,4 сек. и 51,6 сек., для чесальщиков — 43,9 сек. и 47,7 сек.; таким образом, обнаруживается, что длительность эта действительно под влиянием работы укорачивается.

3. Следующий случай заслуживает более детального рассмотрения. Измерение систолического кровяного давления показывает к концу рабочего дня у прядильщиков повышение давления в среднем на 2,0%, у чесальщиков — понижение на 2,0%. Данные табл. 3 указывают на несомненную типичность обеих величин: повышение давления обнаруживают 78% всех прядильщиков в среднем на 3,5%, остальные 22% дают понижение на 2,8%. У чесальщиков, наоборот, большинство в 80% дают понижение давления на 2,4%, а остальные 20% — повышение на 0,5%. Естественно, возникает вопрос: что же при таких условиях — повышение или понижение систолического давления — следует рассматривать за типическую последовательную реакцию на работу? Мы здесь сталкиваемся с чисто методологической проблемой оценки значимости показаний, получаемых по тому или иному методу исследования. В частности, в отношении реакций сердечно-сосудистой системы вопрос этот до сих пор не является решенным, хотя уже имеет большую литературу. Случаи, подобные нашему, нередко истолковываются как отсутствие типической реакции вообще, или же интерпретируются таким образом, что определенная реакция организма рассматривается как результат нахождения организма в первой фазе утомления — фазе „возбуждения“, „приспособления“, „адаптации“; переход же реакции в противоположную форму, от плюса к минусу, связывается с нарастанием утомления и переходом в связи с этим организма во вторую фазу — фазу „депрессии“ или „угнетения“. Не отрицая правдоподобности такого толкования для ряда случаев, мы на нашем примере, благодаря имеющимся контрольным данным в нерабочие дни, можем убедиться, что — по крайней мере для некоторых

случаев — возможно еще и другое толкование и, на наш взгляд, более вероятное и целостное.

ТАБЛИЦА 3.

Данные измерения систолического давления.

Подопытная группа.	День эксперимента	Итоговый сдвиг функц. в % от утра к вечеру.	Колич. случ. в % дающ. ту же направлени. сдвига, что и итогов. вел.	Средн. сдвиг в % для подгруппы со знаком +	Средн. сдвиг в % для подгруппы со знаком —	Высота давл. в мм в 5 ч. вечера	Разн. в высоте давл. в % в 5 ч. веч. в раб. день по сравн. с контр.
		1	2	3	4	5	6
Прядильщики	Рабочий	+2,0	78	3,5	2,9	106,8	— 2,8
	Контрольный . .	+3,5	78	5,8	3,9	109,9	
Чесальщики	Рабочий	-2,0	80	0,5	2,4	107,8	— 3,3
	Контрольный . .	+2,5	60	4,5	0,8	111,5	

Как видно из табл. 3 (гр. 5), в 5 час. вечера в контрольные дни максимальное давление у обеих групп испытуемых выше, чем в дни работы: у прядильщиков оно в контрольный день равно 109,9 мм против 106,8 мм в рабочий день, у чесальщиков соответственно — 111,5 мм против 107,8 мм. Таким образом, у прядильщиков в рабочий день максимальное давление оказывается на 2,8%, а у чесальщиков на 3,3% ниже, чем в контрольный день. С другой стороны, в контрольные дни максимальное давление у обеих групп от утра к вечеру имеет тенденцию подниматься: у прядильщиков — на 3,5%, у чесальщиков — на 2,5%, и эти сдвиги, как видно из таблицы, являются вполне типическими.

Сопоставив все приведенные данные между собой, мы должны заключить, что на естественную тенденцию организма к вечернему повышению максимального давления работа влияет в обратном направлении, т. е. в сторону его снижения. Там, где рабочая нагрузка не очень велика, влияние это сказывается лишь в том, что работа умеряет физиологический вечерний подъем максимального давления, делает его менее значительным: это имеет место у прядильщиков, где вместо имеющегося повышения в контрольный день на 3,5% оно в рабочий день повышается только на 2,0%. При большей же нагрузке угнетающее влияние работы на систолическое давление сказывается более резко: в этом случае не только парализуется физиологический вечерний подъем его, но, вместо того, наблюдается еще абсолютное

его снижение от утра к вечеру, как это и имеет место у чесальщиков.¹ Таким образом, за проявление типической последовательной реакции на работу мы должны признать понижение высоты систолического давления.

Основываясь на приведенном материале, мы можем в итоге отметить, что использование контрольных данных, полученных над испытуемыми лицами в нерабочие дни, для сопоставления их с данными, получаемыми при обследовании испытуемых в дни работы, — не только приближает нас к правильной оценке собираемых по ходу исследования цифровых показаний, но нередко дает нам возможность выявить остающийся без того скрытым действительный смысл и значение происходящих под влиянием работы функциональных сдвигов, а в отдельных случаях, кроме того, допускает еще попытку по-новому осветить некоторые имеющие методологическое значение вопросы из области теории и практики исследования профессионального утомления.

Поступило в Редакцию

18 апреля 1930 г.

INVESTIGATION OF THE METHOD OF DETERMINING THE FATIGUE CAUSED BY PROFESSIONAL WORK.

By *M. M. Liebermann.*

Institute for the Study of Professional Diseases. Leningrad.

Director Prof. H. N. Wigdortschik.

Investigation of fatigue caused by professional work as carried out experimentally requires that all factors which may have any influence on the final results should most accurately be taken into account. Experimenters are generally inclined to consider the problem as a matter of registering the physiological functions before and after the work and to ascribe the difference noted solely to the results of the work accomplished thus completely overlooking the possibility of their investigation being impaired by the influence of the functional changes occurring in the body as a consequence of the natural cycle through which every organism has to pass during a twenty four hours' period.

With the view of ascertaining the truth of this presumption the author carried out in the Leningrad Institute a series of experiments on

¹ На основании санитарной характеристики и совокупности данных физиологического исследования работа чесальщиков должна быть признана более тяжелой, нежели работа прядильщиков.

53 persons who did not do any professional work during the period of the experiment. In each case the following functions were registered: systolic pressure, pulsation pressure Cramton's index, frequency of breath, maximal length of breath retention, rapidity of reaction, strength of hand pressure.

The results have shown, that though no work was accomplished by those subjected to the experiment, definite changes are taking place in the organism during a day's time, which may not be neglected if determination of professional fatigue is to be carried out with any degree of accuracy. The author suggests the introduction of check observations on the subjects experimented with on their working days.

The author demonstrates in a series of cases the theoretical and practical value of such check observations.

ВЛИЯНИЕ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА СИМПАТИЧЕСКУЮ ИННЕРВАЦИЮ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ.

И. А. Барышников.

Из физиолог. лабор. медицинского факультета Пермского гос. университета.

За последние десять лет много внимания было уделено вопросам симпатической иннервации поперечнополосатой мускулатуры и еще до сих пор эти вопросы оживленно обсуждались в специальной физиологической литературе.

Лэнглей (Langley) (1) в своей сводке об автономной нервной системе пишет: „еще никому не удалось вызвать увеличение тонуса при раздражении симпатических нервов“ и далее: „если, таким образом, симпатические нервы вызывают тонус поперечнополосатых мышц, то нервные импульсы, при помощи которых это происходит, должны отличаться от нервных импульсов, вызывающих тонус гладких мышц“. Вскоре после этого проф. Л. А. Орбели (2) со своими учениками выработал методику и получил на лягушках, а впоследствии и на теплокровных повышение функций скелетной мышцы путем раздражения симпатических нервов. А. Гинецинский (3) нашел, что под влиянием импульсов симпатического нерва функция утомленной мышцы улучшается. Это улучшение сказывается повышением возбудимости и сократимости, высота отдельных сокращений становится больше, как это видно из приводимых им кривых, полученных при помощи регистрации сокращений *m. gastrocnemii* при раздражении одиночными редкими ударами, вызывающими отдельные сокращения, и при раздражении *n. sympathici* рядом частых тетанизирующих ударов. В. В. Стрельцов (3а) показал батмотропное влияние симпатического нерва. После работ Л. А. Орбели и его сотрудников вышла работа Г. С. Вацадзе (4), стремившегося получить симпатический эффект на скелетной мышце, но не получившего такового. В результате своих опытов Вацадзе пришел к заключению, что усиление одиночных сокращений при присоединении раздражения симпатического нерва может наблюдаться, во-первых, в результате несовершенной методики,

благодаря раздражающему действию на спинномозговые нервы того тока, который прилагается к симпатическому нерву, или, во-вторых, при случайном совпадении последнего раздражения с явлениями „лестницы“, которое наблюдается на сильно утомленной мышце, совершенно независимо от раздражения симпатического нерва, после некоторого отдыха. В результате своих опытов автор приходит к заключению, что раздражение симпатического нерва не оказывает прямого влияния на сократительную способность скелетной мышцы. „Применение кольца Геринга (Hering) ослабляло распространение униполярных токов в такой мере, что мышцы не сокращались вовсе при раздражении симпатического нерва при полном надвигании катушек“. В последнем заключается, по Вацадзе, „крупная погрешность методики Гинецинского и что если исключить возможность униполярного раздражения спинномозговых нервов применением кольца Геринга, а также учитывая возможность явления „лестницы“ на утомленной мышце, которое может случайно совпасть с раздражением симпатического нерва, то нельзя наблюдать усиления одиночных „вздрагиваний“ (сокращений) в результате раздражения симпатического нерва“. Отрицает прямое влияние раздражения симпатического нерва на утомленную скелетную мышцу также Вастль (H. Wastl по работам Вацадзе и Гинецинского).

В 1927 г. в декабре месяце появилась в печати работа П. А. Некрасова (5). Рядом наглядных опытов он подтверждает основные выводы Л. А. Орбели и его учеников и опровергает опыты Г. С. Вацадзе: 1) повышение кривой утомления *m. gastrocnemii* лягушки при раздражении *p. sympathici*—явление закономерное, характеризующееся длинным скрытым периодом, медленным нарастанием и длительным последствием; 2) повышение кривой утомления от петель тока - явление не постоянное и в нем отсутствуют черты симпатического эффекта; 3) повышение кривой не может быть сведено на действие петель тока или униполярное действие тока, так как это повышение всегда есть и при применении электродов с кольцом Геринга, при перекресте *sympathicus'*ов имеет место только на одноименной стороне, при целости одного *sympathicus'a* это повышение обнаруживается на одноименной стороне. Остроумный опыт Некрасова с перекрестом *sympathicus'*ов дает полное подтверждение положительного влияния симпатической нервной системы на скелетную мускулатуру.

В работах, доложенных на III Съезде физиологов, в сводном докладе Л. А. Орбели (6) еще раз подтвердил свои заключения и выводы: „Почти во всех случаях раздражение узлов (симпатических) вело к заключительному и продолжительному восстановлению работоспособности утомленной мышцы“. Таким образом опасения относи-

тельно рассеивания петель тока или возникновения униполярных эффектов совершенно отпадают. Худорожева (6) подтвердила первые опыты Гинецинского с электрическим раздражением п. *sympath.* и дополнительно выяснила, что симпатический эффект выступает тем яснее, чем полнее исключена возможность забрасывания петель тока на двигательный нерв или возможность униполярного действия. На фоне перерождения двигательных нервов симпатический эффект нередко выражен резко.

В 1927 г. Гинецинский, Нехорошев, Тетяева (7) доказали положительное влияние симпатической иннервации на скелетную мускулатуру и теплокровных животных. Они пришли к следующему выводу: „на мышцах собаки и кошки раздражение симпатического нерва вызывает усиление сокращений на фоне непрерывного утомления, подобно тому как это доказано на мышцах лягушки“. Таким образом отпало последнее возражение Вастль, которая получила на кошках отрицательные результаты, так же как и на лягушках. Наканиши [(Nakanischi) (8) (цитировано по Шнейдеру) (Schneider)] установил положительное влияние симпатической нервной системы на работающую скелетную мышцу: высота тетанического сокращения мышцы была гораздо больше, когда вместе с двигательными корешками раздражались и симпатические нервы, однако это получалось не во всех случаях. Эти опыты повторил Шнейдер (8) и на основании данных своих опытов совершенно отрицает результаты Наканиши и увеличение высоты тетанических сокращений объясняет за счет перехода петель тока.

Приведенные литературные данные по вопросу о влиянии симпатической иннервации на скелетную мускулатуру свидетельствуют, что, несмотря на подтверждение данных школы Орбели об этом влиянии, все еще появляются мнения, отрицающие это влияние и объясняющие феномен усиления мышечных сокращений утомленной мышцы при раздражении *sympathicus*'а физическим недочетом в обстановке опыта.

Де-Бур (de Boer), Кен-Кюре (Ken-Kuré) и Хираматсу (Hiramatsu) [цитирую по В. Н. Терновскому (9)] наблюдали после перерезки симпатического нерва понижение тонуса поперечнополосатой мускулатуры. Дюссер-де-Барен (1913 г.), ф. Брюкке (10) и т. д. отмечают, что перерезка симпатического ствола сначала дает гипотонию, которая через некоторое время исчезает. Франк выдвигает теорию о парасимпатической натуре тонического нерва поперечнополосатой мускулатуры. Дрезель считает, что тонус поперечнополосатой мускулатуры регулируется как симпатическими, так и парасимпатическими волокнами (центр регуляции в с. *striatum*). Янсма нашел, что тонус

мышц у лягушки значительно уменьшался при перерезке *rami communicantes*. Дюссе-де-Барен показал, что потеря тонуса при перерезке задних корешков много больше, чем при перерезке *rami communicantes*. Франк (E. Frank) высказывал предположение о существовании парасимпатических нервов, идущих к поперечнополосатым мышцам.

Лэнглей говорит о том, что антидромное проведение может существовать во всех нервных волокнах, но может ли в таких случаях возбуждение вызывать какое-либо действие, зависит от свойств окончаний волокон и от клеток, с которыми они связаны. Куно (Kuno) совершенно не нашел исчезновения тонуса мускулов задних лапок лягушки при перерезке *rami communicantes*, идущих к седалищному нерву. Лэнглей указывает далее на то, что главная трудность заключается в том, что мы до сих пор не знаем, подходят ли к каждой клетке нервные волокна от обоих отделов нервной системы, или же в тканях с двойной иннервацией существуют два сорта клеток, одни из них иннервируются симпатической системой, а другие — парасимпатическими нервами.

Можно было бы привести еще ряд авторов с противоположными решениями этого вопроса и каждый из них в доказательство справедливости своих положений приводит результаты своих экспериментальных данных. Брюкке говорит об убедительности кривых Орбели, что же касается повторных исследований Беритова, то он считает, что отрицательные результаты могли явиться следствием трудности методики.

Штрикер (Stricker) установил, а Бэйлис (Bayliss, 1900) подтвердил факт прохождения сосудорасширителей для конечностей в составе задних (чувствительных) корешков. И. А. Ветохин (11) в результате своих опытов над иннервацией сосудистой системы задней конечности лягушки пришел к следующим заключениям: „Вазодилаторные нервы идут для задних конечностей через 7, 8 и 9 дорзальные корешки. Симпатикусу принадлежит только вазоконстрикторное действие“. Вазодилаторное действие обнаруживается с наилучшей ясностью на фоне сосудистого тонуса и далее: „Возможность проявления сосудистой иннервации обеспечивается соответствующей подготовкой сосудистой системы в противоположном смысле, т. е. для обнаружения действия вазодилаторов необходима вазоконстрикция и наоборот“.

Работа И. А. Ветохина дает основание предполагать, что такие же взаимоотношения существуют между симпатической и парасимпатической иннервацией и в скелетной мускулатуре, и проливает свет на возникшие спорные вопросы о симпатической иннервации. Авторы,

получившие отрицательные результаты с симпатической иннервацией в обстановке опыта, не следовали точно той методике, которой пользовались авторы, имевшие положительные данные об участии симпатикуса в сокращениях скелетной мускулатуры. Именно Л. А. Орбели и его ученики получали утомление мышцы раздражениями спинного мозга, где раздражались и двигательные и чувствительные корешки одновременно *in toto*. Что касается Вацадзе, то он раздражал только двигательные корешки, а это не одно и то же, потому что имеются многочисленные указания на содержание в задних (чувствительных) корешках волокон парасимпатической иннервации, противоположно действующих на конечные органы (Штрикер, Бэйлис, И. А. Ветехин). Кроме того, надлежит принять во внимание, что, например, сосудорасширяющие нервы раздражаются более слабыми токами и что еще важно — токами, редко следующими друг за другом. Это именно те условия, когда парасимпатическая иннервация скелетной мускулатуры может проявить себя при совместном раздражении двигательных и чувствительных корешков спинного мозга. Б. Ф. Вериге (12) в „Основах физиологии“ по вопросу о сосудистой иннервации дает следующие заключения: 1) при одновременном и одинаково сильном раздражении эффект сосуд суживающий всегда берет перевес над эффектом сосудорасширяющим (железы); 2) продолжительность скрытого периода для сосудорасширителей (4 сек.) несколько длинее, чем для сосудосуживателей (1, 5 сек.); 3) период последствия для сосудорасширителей всегда длиннее, чем для сосудосуживателей, и продолжается несколько минут; 4) сосудосуживающие нервы легче приходят в состояние возбуждения, если пользоваться в качестве раздражителя сильным индукционным током, состоящим из часто следуемых друг за другом отдельных индукционных ударов, тогда как сосудорасширяющие нервы, наоборот, оказываются сравнительно более чувствительны к слабому и редкому раздражителю; 5) спинной мозг является вообще местом, где по различным его участкам рассеяны центры сосудорасширителей.

Таким образом мы имели задачу разрешить вопрос о влиянии симпатической иннервации на скелетную мускулатуру и вскрыть существо противоречий в спорах различных авторов и сущность взаимно-противоположных отношений действия симпатического и парасимпатического нервов.

МЕТОДИКА.

В своей работе мы точно следовали той методике, которая описана Л. А. Орбели и его учениками и И. А. Ветехиным. Установка опыта заключалась в следующем: 2 и 3 щелочных аккумулятора по 1 в., санные аппараты Дюбуа Реймона (один для двигательных корешков, один для чувствительных

корешков и один для симпатической цепочки). Для раздражения двигательных корешков отдельными размыкательными ударами применялись релэ и метроном и промывной контакт Кронекера, а впоследствии был устроен вращающийся диск, дающий точно также отдельные размыкательные удары, частота которых зависела от уменьшения и увеличения числа оборотов мотора. Для раздражения чувствительных корешков применялся или тетанизирующий индукционный ток, или, так же как и для двигательных нервов, отдельные размыкательные удары. Раздражение симпатикуса всегда производилось тетанизирующими индукционными ударами. Для того чтобы отмечать начало и конец раздражения симпатикуса, вторичная катушка соединялась с двойным ключом: катушка замыкалась на себя, если прекращалось раздражение симпатикуса. Миограф с одним и двумя рычажками (для мышц) и три пары платиновых электродов, каждые с кольцом Геринга.

Препаровка. Лягушка декапитировалась, прикреплялась булавками к пробковой пластинке, удалялись все внутренности, а симпатическая цепочка тщательно отпрепаровывалась (осторожно) и бралась на лигатуру. После этого путем удаления тел всех позвонков вскрывалась полость спинного мозга с вентральной стороны. В зависимости от задач опыта спинной мозг или брался на лигатуру весь *in toto*, или отдельно отпрепаровывались чувствительные (задние) корешки и (передние) двигательные и тоже брались на отдельные лигатуры. Отпрепарованная лягушка переносилась осторожно на другую пробковую пластинку с блоками, препарат прочно фиксировался на этой пластинке в сочленениях так, чтобы при сокращении мышц никакие движения не оказывали влияния на сокращения *m. gastrocnemii*. Сухожильная часть *m. gastrocnemii* выводилась путем разреза кожи наружу и соединялась с рычажками миографа. Взятые на лигатуру двигательные корешки укладывались на биполярные электроды, соединенные с релэ, симпатическая цепочка — на отдельные биполярные электроды и чувствительные корешки (7, 8, 9) — на третью пару электродов.

Вся обстановка опыта такова: 1) взятый на лигатуру и перерезанный нерв с 6-7 ганглиями лежит на пластинковых биполярных электродах с кольцом Геринга; 2) спинной мозг лежит на других точно таких же электродах, как и первые. Путем раздражения отдельными индукционными размыкательными ударами, следующими через каждые 2 сек., производится утомление *m. gastrocnemii*; 3) на фоне утомления присоединяется раздражение тетанизирующим током *n. sympathici*. Начало и конец раздражения отмечаются метчиком; 4) препарат через определенные промежутки времени смачивается жидкостью Рингера; 5) ртутные контакты Кронекера постоянно промываются водой из сосудов Мариотта; 6) размыкательные удары получают при посредстве релэ, соединенного с метрономом. Расстояние между катушками 15—7 см; 7) в последующих случаях обстановка опыта менялась в зависимости от задачи опыта: а) спинной мозг, разделенный на чувствительные и двигательные корешки, накладывался на соответствующие электроды для чувствительных и двигательных корешков; б) утомление производилось только с двигательных корешков; в) раздражение чувствительных корешков производилось или одновременно с двигательными корешками или одновременно с симпатикусом; 8) для опыта с перекрестом симпатикусов последние заранее тщательно отпрепаровывались и брались на отдельные лигатуры.

О П Ы Т Ы.

Всего проведено более 150 опытов. Первые опыты были поставлены, следуя точно методике Л. А. Орбели, т. е. путем одиночных, следующих друг за другом размыкательных индукционных ударов раздражался весь спинной мозг (вскрытый с внутренней стороны) на симпатико-корешковом нервно-мышечном препарате, взятом на лигатуру и наложенном на электроды. Таким образом постепенно получалось утомление *m. gastrocnemii*. На фоне утомления присоединялось тетанизирующее раздражение симпатического нерва (цепочки), и мышца после некоторого скрытого периода значительно восстанавливала свою работоспособность, что выражено на миограмме

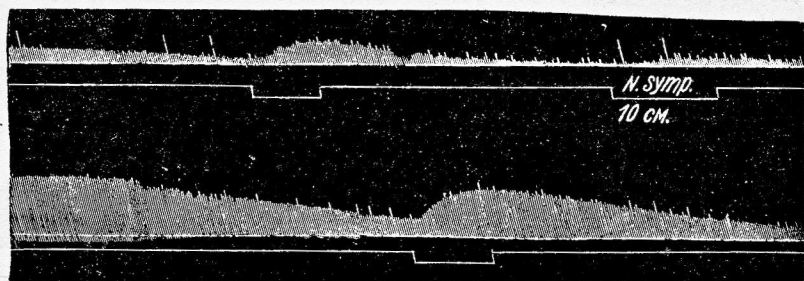


Рис. 1. Опыт 40 (17/V 28 г.). *Rana temporaria* (весенняя). Раздражение отдельными индукционными размыкательными ударами спинного мозга дает утомление мышцы. На фоне утомления присоединялось раздражение симпатикуса, что всегда давало после скрытого периода повышение работоспособности мышцы с длительным последствием. (Верхняя часть кривой есть продолжение нижней.) Расстояние между катушками для спинного мозга вначале 10 см, в дальнейшем 5 см; 30 ударов в 1'; для симпатической цепочки 10 см. Симпатический эффект сопровождается обильным кожным выделением.

в виде подъема кривой, и после ясно выраженного нарастания кривой всегда обнаруживалось длительное последствие (рис. 1).

Приведенная кривая получена на весенней лягушке *r. temporaria*, пойманной из естественного водоема. В продолжение всего опыта с машинообразной точностью после раздражения симпатического нерва наблюдалось повторение симпатического эффекта: после скрытого периода улучшение сократительной способности утомленной мышцы с длительным последствием. Следуя точно описанию опытов Вавцадзе, нами после вскрытия спинного мозга отпрепаровывались только двигательные корешки и через раздражение этих корешков производилось утомление *m. gastrocnemii* точно так же, как и в предыдущих опытах, на фоне утомления мышцы присоединялось раздражение симпатического нерва, причем восстановление работоспособ-

ности наблюдалось очень редко (при одинаковых условиях: одинаковом раздражении, как и в первом случае, с применением кольца Геринга и т. д.); правда, был ряд опытов, по своим результатам несколько напоминавших кривые Вацадзе. В дальнейших опытах мы отпрепаровывали тщательно чувствительные и двигательные корешки отдельно. Производя утомление только с двигательных корешков при присоединении раздражения п. *sympathici*, в большинстве случаев мы не получали никакого эффекта, т. е. опыты дали отрицательные результаты. В некоторых случаях этот эффект был положительный, но не так хорошо выражен, и кривая имела некоторые своеобразные черты. Вслед за этим производилось утомление с двигательных и чувствительных корешков одновременно, и при присоединении раздражения симпатического нерва, после скрытого периода, получался ясно выраженный симпатический эффект. Чувствительные корешки вновь удалялись, тогда при раздражении симпатикуса получались эффекты, уже только близко напоминающие симпатический эффект. При сильных токах с близко надвинутыми катушками не спасает от петель тока и кольцо Геринга. Считая на основании вышеуказанных данных вполне доказанной симпатическую иннервацию для скелетной мускулатуры и неосновательность возражений Вацадзе в части предполагаемого или униполярного действия или петель тока, мы еще занялись проверкой опытов Некрасова. Следуя точно описанной Некрасовым методике с перекрестом симпатических цепочек, мы получили кривые, полностью подтверждающие его опыты. Для каждого опыта нами тщательно отпрепаровывались обе симпатические цепочки (правая и левая) и брались на лигатуру; сухожильная часть обеих *mm. gastrocnemii* (правого и левого) выводилась через разрез кожи наружу и соединялась с соответствующими рычажками (для правого и левого). Таким образом, путем раздражения спинного мозга получалось утомление обеих мышц, записанное на кимографе. На фоне утомления присоединялось раздражение тетанизирующими ударами симпатической цепочки только одной стороны и эффект получался всегда на одноименной стороне. Одновременное раздражение обеих цепочек дает эффект на обеих мышцах. При перекресте симпатических цепочек эффект получается на одноименной стороне. При целости симпатической цепочки эффект получается только на одной стороне, на стороне этой цепочки (рис. 2). Таким образом двухсторонний симпатико-корешковый нервно-мышечный препарат дает возможность наглядно показать безусловное влияние симпатикуса на поперечнополосатую мышцу.

На III Всесоюзном съезде физиологов по докладу Л. А. Орбели нами было высказано, согласно наших опытов, подтверждение его

опытов и предположение о том, что в симпатическом эффекте небезучастны и чувствительные корешки. Результаты опытов это подтвердили. Привожу опыт 95 (рис. 3). Если отпрепаровать отдельно

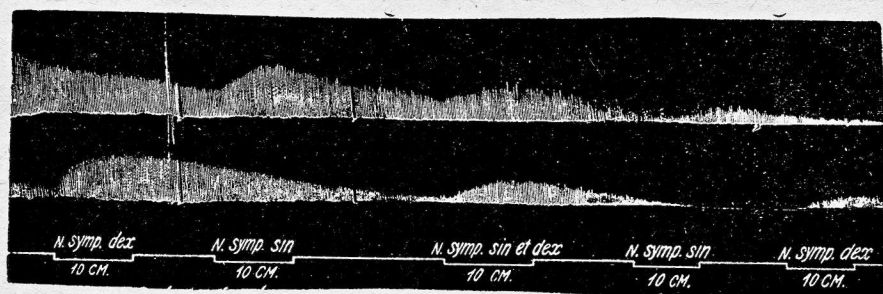


Рис. 2. Опыт 44 (18 VI 28 г.). Правая и левая симпатическая и перекрестная цепочки тщательно отпрепарованы, во время опыта поочередно или вместе раздражались. Повышение кривой всегда происходит на одноименной стороне; если раздражаются сразу правый и левый симпатикус, то повышение работоспособности получалось одновременно у обеих мышц. Расстояние между катушками для спинного мот. 10 см; частота 30 ударов в 1', и симпатических цепочек 10 см. Кожное выделение только на стороне эффекта. Верхняя кривая — сокращение мышц левой стороны. Нижняя — правой стороны.

чувствительные и двигательные корешки, взяв их на отдельные лигатуры, и двигательные корешки раздражать отдельно размыкательными индукционными ударами, получаем мышечное утомление; на фоне этого утомления присоединяется раздражение симпатического

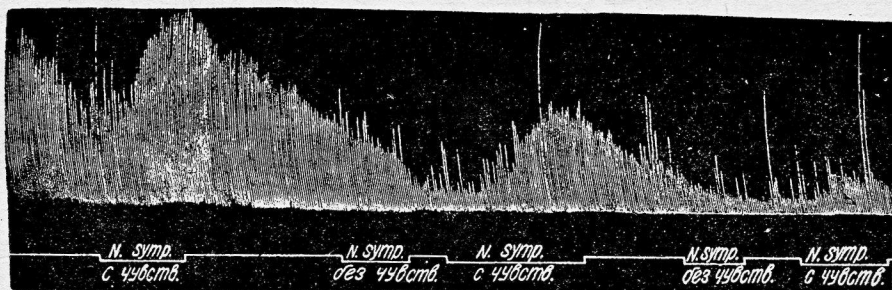


Рис. 3. Опыт 95 (5/I 29 г.). Чувствительный и двигательный корешки тщательно отпрепаровывались. Если раздражение симпатикуса сопровождается раздражением чувствительного корешка, то всегда обнаруживается симпатический эффект; если раздражается только двигательный корешок без чувствительного, то симпатический эффект отсутствует. Сила раздражения для двигательного корешка симпатического нерва 10 см, для чувствительного 15 см (чувствительн. кор. на отдельных электродах).

нерва и эффект отсутствует. После этого к раздражению двигательных корешков присоединяем раздражение чувствительных корешков и на фоне утомления раздражаем симпатикус, что дает резко положи-

тельный симпатический эффект. Для убедительности повторяем еще раз, и результат получается такой же, как и при первой пробе.

Наконец, нами во время препаровки спинного мозга брались на общую лигатуру правые и левые двигательные корешки, чувствительные корешки одной стороны удалялись совсем, а другой стороны брались на лигатуру, симпатические цепочки правой и левой стороны тщательно отпрепаровывались и брались на общую лигатуру и сухожильные части *mm. gastrocnemii* прицеплялись к рычажкам, и таким образом можно было (так же как в опыте с перекрестом симпатиков) записывать сокращения обеих мышц. Если раздражать только двигательные корешки и на фоне мышечного утомления присоединять раздражение симпатиков, то никакого эффекта не получается, после же присоединения к раздражению двигательных корешков раздражения и чувствительных корешков и при этом условии раздражать симпатическую цепочку, то после скрытого периода на одноименной чувствительному корешку мышце получается симпатический эффект с длительным последствием, в то время как на другой мышце эффект отсутствует. В подтверждение этого привожу рис. 4, опыт 167, только что описанный выше. Таким образом, чувствительные корешки принимают активное участие в симпатическом эффекте, и следовательно оправдывается предположение о том, что по ним проходят центробежные парасимпатические импульсы к скелетной мышце.

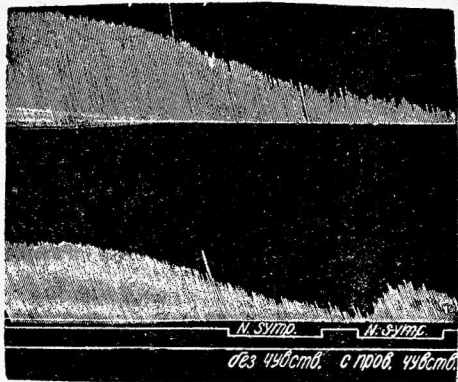


Рис. 4. Опыт 167 (9/III 29 г.). Одновременная запись сокращений правого и левого *mm. gastrocnemii*. Чувствительные корешки сохранены только с правой стороны. Сила раздражения двигательного корешка 25 см. На фоне утомления присоединяется раздражение симпатикуса (15 см); эффект отсутствует, если не раздражается чувствительный корешок (взятый на отдельную лигатуру), но эффект выступает с очевидностью, если ему предшествовало раздражение чувствительных корешков и при этом только на стороне этого чувствительного корешка.

Заключение.

1. Опыты Л. А. Орбели и его учеников подтвердились, т. е. утомление *m. gastrocnemii*, полученное путем раздражения размыкательными ударами спинного мозга, исчезает от раздражения тетанизирующими ударами симпатического нерва.

2. Утомление *m. gastrocnemii* через раздражение двигательных корешков от раздражения симпатического нерва не исчезает или исче-

зает очень редко, но характер кривой несколько отличен, чем в предыдущих случаях. Поэтому Вацадзе и Беритов не могли наблюдать симпатический эффект.

3. В симпатическом эффекте играют положительную роль чувствительные корешки (парасимпатические волокна). Симпатический эффект получается, если раздражению симпатического нерва предшествует или одновременно с раздражением его происходит раздражение тетанизирующими ударами чувствительных корешков.

4. Опыты Некрасова с перекрестом симпатических цепочек и другие подтвердились полностью, если утомление производилось со спинного мозга.

5. При удалении чувствительных корешков одной стороны раздражение симпатической цепочки дает эффект только на стороне, имеющей целыми и чувствительные корешки, подвергающиеся раздражению.

6. Симпатический эффект характеризуется длинным скрытым периодом, восстановлением работоспособности с длительным последствием.

7. Симпатический эффект хорошо получается и на перезимовавших в естественных водоемах весенних лягушках.

Симпатический эффект следовательно нужно рассматривать так же, как в сосудистой иннервации вазодилатацию, для обнаружения которой необходима вазоконстрикция, и наоборот.

Итак, следовательно, в симпатическом эффекте играет существенную необходимую роль и парасимпатическая система, связанная с чувствительными корешками, т. е. и для поперечнополосатой мускулатуры подтверждаются ранее сделанные теоретические предположения о вегетативной иннервации [симпатической и парасимпатической (сакральной)]. Симпатический эффект есть результат взаимопроникающего действия симпатической и парасимпатической нервной системы. Противоречия между действием этих систем разрешаются после скрытого периода в восстановлении работоспособности мышцы с длительным последствием.

Считаю необходимым и приятным долгом принести искреннюю благодарность проф. И. А. Ветохину за руководство в проведении этой работы, указания литературы и, наконец, за товарищеское отношение, которое так необходимо начинающему научному работнику.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Лэнглей Дж. Автономная нервная система, ч. I, пер. Башмакова, 1925 г. —
2. Орбели Л. А. 1) Сборн., посвящ. 75-летн. юбилею Павлова. 2) Известия Петр. научн. инстигута им. Лесгафта, т. VI, стр. 187, 1923 г. — 3. Гинецинский А. Г. Русск. физиол. журн., т. VI. — 4. Стрельцов В. В. Русск. физиол. журн., т. VII (1—6). — 4. Вацадзе Г. С. Журн. эксперимент. биол. и мед. № 8, 1926 г. — 5. Некрасов П. А. Гигиена труда. № 11, 1927 г. — 6. Орбели Л. А. Сводный доклад на III съезде физиологов и Труды этого съезда. — 7. Гинецинский А. Г., Нехорошев и Тетяева. Русск. физиол. журн., т. X. — 8. Von Schneider. Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 222, H. 29. — 9. Терновский и Могильницкий. Вегетативная нервная система, 1925. — 10. Von Brücke E. Die Naturwissenschaften, H. 45, 46, 47, 1928. — 11. Ветохин И. А. Русск. физиол. журн., т. VIII, в. 1—2. — 12. Вериге Б. Ф. Основы физиологии человека и высших животных, т. I, стр. 1005—101, 1905. — 13. V. Malbach. Zeitschr. f. Biol. B. 88, H. 3, S. 207.

DIE WIRKUNG DES PARASYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS AUF DIE SYMPATHISCHE INNERVIERUNG DER SKELETTMUSKULATUR.

Von I. A. Baryschnikow.

Aus dem physiologischen Laboratorium der Staatsuniversität in Perm.

1. Es werden die Versuche von L. Orbeli und seiner Schüler bestätigt, dass die Ermüdung des *M. gastrocnemius*, welche durch Reizung des Rückenmarks mittels Öffnungsschlägen hervorgerufen wurde, bei tetanischer Reizung des *N. sympathicus* verschwindet. Der sympathische Effekt äussert sich in einer Latenzperiode und einer Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit mit lange dauernder Nachwirkung. (Abb. 1. Exp. № 40. Frühlingsfrosch. Reizung des Rückenmarks mit einzelnen Induktionsschlägen ruft eine Muskelermüdung hervor. Dem Zustand der Ermüdung schliesst sich eine Reizung des *Sympathicus* an, was stets nach einer Latenzperiode eine Erhöhung der Arbeitsfähigkeit mit dauernder Nachwirkung bewirkt. Der Rollenabstand betrug 10 cm.)

2. Die Ermüdung des *M. gastrocnemius* infolge einer Reizung der motorischen Wurzeln wird durch den *Sympathicus* nicht oder sehr selten aufgehoben, aber die Kurve hat einen etwas anderen Charakter als in den vorhergehenden Fällen, weswegen auch Watsadse und Beritow keine sympathische Wirkung beobachten konnten.

3. Die Versuche von Nekrassow mit einer Kreuzung der sympathischen Grenzstränge u. a. konnten vollständig bestätigt werden, wenn die Ermüdung vom Rückenmarke aus erzeugt wurde. Der sympathische Effekt wird nur an dem gleichnamigen (rechten oder linken) sympathischen Grenzstrang erhalten. (Abb. 2. Versuch. № 44. Der rechte und linke

sympathischen Grenzstrang sind sorgfältig abpräpariert, während des Versuches werden sie nacheinander oder gleichzeitig gereizt; der Anstieg der Kurve fand stets an der gleichnamigen Seite statt; wenn gleichzeitig der rechte und linke Sympathicus gereizt wurden, stieg die Arbeitsfähigkeit beider Muskeln gleichzeitig an.)

4. Für den sympathischen Effekt sind die sensiblen Wurzeln (parasympathische Fasern) von Bedeutung. Der sympathische Effekt wird in dem Falle erhalten, wenn der Reizung des Sympathicus eine Reizung der sensiblen Wurzeln durch tetanische Schläge vorangeht oder mit dieser gleichzeitig stattfindet. (Abb. 3. Versuch № 95. Die sensiblen und motorischen Wurzeln sind sorgfältig abpräpariert. Wenn die Reizung des Sympathicus von einer Reizung der sensiblen Wurzeln gefolgt wird, wird stets der sympathische Effekt beobachtet. Wenn die motorischen Wurzeln allein gereizt werden, fehlt der sympathische Effekt. Die Reizungsstärke für die motorischen Wurzeln und den sympathischen Grenzstrang beträgt 10 cm, für die sensiblen Wurzeln — 15 cm.)

5. Bei Entfernung der sensiblen Wurzeln einer Seite wird eine Wirkung bei der Reizung des sympathischen Grenzstranges nur an der Seite erzeugt, wo auch die sensiblen Wurzeln, welche gereizt werden, erhalten sind. (Abb. 4. Versuch. № 167. Gleichzeitige Notierung der Kontraktionen des rechten und linken Gastrocnemius. Die sensiblen Wurzeln sind nur an der rechten Seite erhalten. Im Ermüdungszustand werden beide Sympathici gereizt. Die Effekt fehlt wenn die sensiblen Wurzeln nicht gereizt werden, er tritt deutlich auf, wenn eine Reizung der sensiblen Wurzeln an der Seite, wo diese erhalten sind, vorangeht.)

6. Somit ist der sympathische Effekt das Resultat einer gegenseitigen Wirkung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, der Gegensatz in der Wirkung dieser Systeme schwindet nach einer Latenzperiode, bei der Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit des Muskels mit einer dauernden Nachwirkung.

7. Der sympathische Effekt kann auch an Frühlingsfröschen (welche in natürlichen Wasserbehältern überwintern haben) erzeugt werden.

О СОПРОТИВЛЕНИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА ЛЯГУШКИ ПРИ ПРОПУСКАНИИ ПЕРЕМЕННОГО И ПОСТОЯННОГО ТОКА. СОПРОТИВЛЕНИЕ ЖИВОГО И УБИТОГО НЕРВА.

Е. И. Николаева.

Из физиологической лаборатории Белорусского государственного университета.

Вопрос о сопротивлении в нерве не является в настоящее время вопросом новым и недостаточно изученным. Многими старыми авторами проделаны многочисленные работы и интересные наблюдения в этой области. Вопрос о сопротивлении в нерве лягушки затрагивает еще Мунк (Munk) в своей работе „Über das Wesen des Nervenerrgung“ [цит. по Германну (Hermann)]. Более детально и в разных направлениях изучен вопрос о сопротивлении в нерве лягушки Германном. В настоящее время измерение сопротивления в нерве приобрело особый интерес в связи с разными теориями возбуждения нерва посредством электрического тока, причем в большинстве предложенных в настоящее время формул, выражающих зависимости между силой, напряжением и другими величинами, характеризующими пропускаемый через нерв электрический ток, входит также и величина сопротивления. На это обстоятельство было обращено внимание Цибульского и Занитовского, изучивших раздражение нерва конденсаторами и определявших величину сопротивления в нервах (Pflüg. Arch. Bd. 56, S. 45, 1894).

В настоящее время сделаны попытки углубить этот вопрос в сторону изучения отношений между проводимостью различных частей нервного ствола — оболочек и осевого цилиндра [новейшую литературу по этому вопросу см. в статье Розенберга и Шнаудера (Rosenberg u. Schnauder)].

Ближайшей целью моей работы было исследовать проводимость нерва лягушки в зависимости от расстояния исследуемого участка от мышцы и его длины (расстояние между электродами), а также роль, которую играют при этом явления поляризации.

Эта работа была произведена мною в Киевском физиологическом

институте под руководством проф. В. Ю. Чаговца, которому я приношу большую благодарность за предложенную тему и руководство в моей работе. Свои опыты я ставила следующим образом:

На сухую стеклянную пластинку укладывались параллельно на расстоянии 1 см друг от друга 5 продолговатых валиков (2—3 мм диаметром), сделанных на замешанной на физиологическом растворе глины (с заостренными наверху гранями). На эти валики располагался свежий седалищный нерв лягушки (*R. esculenta*), находящийся в связи с мышцей. Для отведения тока от участков нерва разной длины я дотрагивалась до этих валиков неполяризующимися электродами (обычные глиняные Дю-Буа-Реймона). Для отведения участка, напр., в 1 см достаточно было дотронуться электродами до валиков I и II, II и III, III и IV; для отведения участка в 2 см я касалась электродами валиков I и III или II и IV и т. д., так что во время исследования нерв оставался неподвижным, а переставлялись только электроды. Во избежание поляризации как эти валики, так и электроды приготавливались вновь почти для каждого опыта. Сопротивление определялось по методу мостика Уитстона, причем при переменном токе сопротивление определялось высокоомным телефоном, при пропускании постоянного — гальванометром. Мною было исследовано 50 нервов, причем в каждом отдельном нерве исследовалось сопротивление в 38 разных вариациях, как-то: в участках разной длины, в разных местах нерва — ближе к мышце, в средней его части, ближе к позвоночнику и т. п.

Переходя к данным, полученным мною при исследованиях, и в виду большого количества цифрового материала, привожу лишь средние, полученные при измерении сопротивления участка нерва разной длины.

ТАБЛИЦА 1.

№ электрода	Длина участка в см	Сопротивл. в омах
1—2	1	67 650
2—3	1	90 425
3—4	1	91 850
4—5	1	62 060
1—3	2	128 000
2—4	2	132 800
3—5	2	118 100
1—4	3	167 800
2—5	3	157 900
1—5	4	191 000

В этой таблице указаны величины сопротивления для живого нерва при пропускании переменного тока в участках нерва разной длины. Цифры 1—2 или 3—4 и т. д. указывают на порядковый номер глиняного валика, от которого отводится ток, т. е. до какого валика касались неполяризующимися электродами. Начальные величины (т. е. 1—2) — это сопротивление в части нерва около мышцы; величина, лежащая в рубрике 4—5, — это часть нерва, идущая к позвоночнику.

Рассматривая эти величины, видим, что сопротивление по длине нерва не везде одинаково. Так в начальной части (электроды 1—2),

т. е. ближе к мышце, и в верхней его части (электроды 4—5), т. е. ближе к позвоночнику, эти величины меньше, чем в средней его части. Это можно объяснить себе разрыхлением нерва в направлении к мышце и позвоночнику с большой массой соединительнотканых прослоек нервного ствола в этих местах. Такие же соотношения получились у некоторых других авторов (Розенберг и Шнаудер).

Несколько иные величины сопротивления нашел Цибульский. По его исследованиям самое высокое сопротивление—в нижней части нерва, т. е. около мышцы, постепенно уменьшается в средней части; самое же меньшее—в части нерва, лежащей ближе к позвоночнику. Возможно, что это зависело от особенности его методики. Так, он брал только вырезанные кусочки нерва без мышцы, погружал концы его в чашечки с физиологическим раствором, от которых и отводился ток. При таких условиях могло получиться отмирание концов препарата, которое на некотором протяжении и вызывало увеличение сопротивления. Можно допустить, что вследствие особенностей структуры нервного ствола в верхней и нижней его части (количество соединительнотканых прослоек и т. п.) процесс умирания нерва с одной и с другой стороны развивался неодинаково, что и могло отразиться на конечных результатах.

При рассмотрении величин, полученных при отведении тока от участков нерва большей длины, напр., в 2, 3 и 4 см, замечаем, что эти величины всегда будут меньше той, какую мы имели бы, если бы, измерив сопротивление на каждый сантиметр длины, мы суммировали бы эти цифры. Напр., участок нерва в 2 см (между 2—4 валиками, см. табл. 1) дает сопротивление в 132 800 омов, между тем как при измерении этого участка по 1 см мы имели бы $90\,425 + 91\,850 = 182\,275$ омов (см. табл. 1). Точно так же при отведении участка нерва в 3 см (между 1—4 валиками) мы имели бы: $67\,650 (1-2) + 90\,425 (2-3) + 91\,850 (3-4) = 249\,925$ омов; в действительности же мы имеем сопротивление в 167 800 омов (см. табл. 1, ряд 3-й). Какие бы величины мы ни взяли, везде сопротивление для участка большей длины будет отставать от величины, которую мы имели бы при суммировании участков в отдельности по 1 см.

Явление это можно объяснить себе следующим образом. Известно, что ток, входя в нерв, должен преодолеть сопротивление в 2 направлениях: 1) в плоскости, перпендикулярной к оси нерва, когда петли тока, проникая до осевых цилиндров, должны преодолеть сопротивление миелиновых оболочек, и т. п.; 2) сопротивление по длине нерва. О существовании этого поперечного или переходного сопротивления в нерве упоминает Мунк, назвав его вторичным внешним сопротивлением (*secundäre, äussere Widerstand*), появление кото-

рого он пытался объяснить катафарезом в нерве. Германн также обращает внимание на поперечное сопротивление, величина которого по его вычислениям в 5 раз больше сопротивления по длине нерва.

Таким образом при измерении сопротивления в нерве нужно иметь в виду, что ток, попадая в нерв, преодолевает переходное или поперечное сопротивление у места приложения электродов и в прилегающих к ним участках нерва, где петли тока проникают внутрь по преимуществу в перпендикулярном к оси нерва направлении, и сопротивление вдоль нерва, где петли тока идут по направлению осевого цилиндра нервного ствола. В первом приближении можно предположить, что величина переходного сопротивления может быть принята приблизительно постоянной, независимо от длины участка нерва, находящегося между электродами. С этой величиной и суммируется сопротивление вдоль нерва, которое, очевидно, должно быть пропорционально длине отводимого участка.

Исходя из такого предположения, можно сделать для большей наглядности расчеты величины переходного сопротивления и сопротивления по длине, имея цифры общего сопротивления, полученные при отведении от 2 точек, находящихся на расстоянии 1 и 2 см.

Обозначив переходное сопротивление через x , сопротивление по длине через y , будем иметь, округляя цифры в тысячах омов (см. табл. 1 для среднего участка между валиками 2—3 и 2—4):

$$\begin{array}{rcl} x + y & = & 90 \qquad y = 43 \\ x + 2y & = & 133 \qquad x = 47 \end{array}$$

Или возьмем участок в 2 см и 3 см (см. табл. 1 между валиками 1—3 и 1—4):

$$\begin{array}{rcl} x + 2y & = & 128 \qquad y = 40 \\ x + 3y & = & 168 \qquad x = 48 \end{array}$$

Из этих простых расчетов мы видим, что какой бы длины нерв мы ни взяли, всюду величина x и y остается более или менее постоянной, т. е. сопротивление по длине на 1 см в среднем равно 40 000 омам, переходное же 48 000.

Следует, однако, отметить, что подобные расчеты дают хорошо совпадающие цифры только в средних участках нерва, где сопротивление приблизительно остается постоянным (около 90 000 омов) на единицу длины. У концов, особенно у верхнего, отношения эти меняются.

Косвенным доказательством правильности такого расчета могут служить между прочим наблюдения Розенберга и Кюля (Rosenberg u. Kühl). Они нашли, что вольтаж, необходимый для получения

минимального сокращения мышцы при разной длине нерва, изменяется так, что при увеличении нерва к первоначальному вольтажу нужно всегда прибавить величину пропорциональную длине нерва. Так, например, ими было найдено: при расстоянии между электродами в 2,5, 5, 10 и 20 мм для получения одного и того же эффекта необходимо было применять ток в 60, 63, 70 и 84 mV, т. е. на каждые 2,5 мм требовалось прибавить по 3,5 mV:

2,5 мм	60 mV.
5 "	60 + 3,5 = 63,5 mV.
10 "	63 + (3,5 × 2) = 70 mV.
20 "	70 + (3,5 × 4) = 84 mV.

Очевидно, что можно это толковать тем, что к скачку потенциала у электродов необходимо для получения возбуждения, которое является постоянной величиной (в данном случае $60 - 3,5 = 56,5$ mV), присоединить равномерное падение потенциала вдоль межполюсного участка, приблизительно по 3,5 mV на каждый см длины.

Розенберг и Шнаудер (l. c.) занимались также вопросом выяснения отношения сопротивления оболочек и осевого цилиндра. Пользуясь другой методикой, они нашли несколько иное отношение сопротивления поперечного и продольного. Именно: при укорочении участка нерва поперечное сопротивление несколько возрастает, что они объяснили не таким равномерным распределением тока в коротких участках его по сравнению с длинными. В моих же наблюдениях поперечное сопротивление (x) остается величиной более или менее постоянной; явление это можно объяснить тем обстоятельством, что мои измерения производились в участках довольно длинных, отличающихся друг от друга на 1 см. Розенберг и Шнаудер измеряли сопротивление в иных интервалах нерва, в коротких (по 0,2 см), и сравнивали величины сопротивления в участках, отличающихся друг от друга незначительно, всего на 1 мм (напр., сравнивались участки нерва в 1, 2, 3 и 4 мм). Наши же расчеты применимы только в таком случае, если допустить равномерное распределение петель тока, идущих вдоль осевого цилиндра, что при коротких расстояниях очевидно не имеет места.

Переходя теперь к вопросу о сравнении величины сопротивления, полученной при пропускании через нерв постоянного тока, находим следующие величины, выраженные в омах (см. табл. 2).

Из этой таблицы мы видим, что при пропускании постоянного тока во всех случаях, т. е. при разной длине участков нерва, имеется большее сопротивление, нежели при переменном токе. Легко видеть из приведенных цифр (табл. 5), что разница величины сопротивления

при переменном и постоянном токе везде почти одинаковая, в среднем около 25 000 омов, независимо от длины отводимого участка нерва. Отсюда следует заключить, что нарастание сопротивления падает почти исключительно на переходное сопротивление (вследствие

ТАБЛИЦА 2.

№ электрода	Длина участка в см	Сопротивл. в омах
1—2	1	88 825
2—3	"	117 850
3—4	"	114 300
4—5	"	70 200
1—3	2	157 080
2—4	"	160 400
3—5	"	127 300
1—4	3	196 400
2—5	"	181 900
1—5	4	211 300

поляризации), а сопротивление по длине остается везде одинаковым как при переменном, так и при постоянном токе. В этом легко убедиться, произведя такие же расчеты, какие мы делали при переменном токе, т. е. при помощи x и y отыскивали величины переходного сопротивления и сопротивления по длине.

Для участка нерва в 1 см

$$\begin{aligned} x + y &= 118 & y &= 42 \\ x + 2y &= 160 & x &= 76 \end{aligned}$$

Для участка нерва в 2 см

$$\begin{aligned} x + 2y &= 157 & y &= 39 \\ x + 3y &= 196 & x &= 79 \end{aligned}$$

Отсюда мы видим, что нарастание сопротивления при постоянном токе идет исключительно за счет увеличения переходного или поперечного сопротивления, которое при переменном токе равно 48 000 омов. Сопротивление же по длине остается как для переменного, так и для постоянного тока величиной более или менее постоянной. Таким образом изменилось только переходное сопротивление с 48 000 до 76 000, причем цифра эта остается почти постоянной при разных отведениях, независимо от длины участка нерва (срав. табл. 1 и 2).

Кроме того мною был проделан ряд определений сопротивления при тех же условиях на убитом седалищном нерве лягушки. Нерв убивался погружением его на 10 мин. в физиологический раствор, нагретый до 50°, после чего нерв высушивался пропускной бумагой, так же как и контрольный, каковым является нерв другой конечности той же лягушки.

Привожу табл. 3, где уже указаны величины сопротивления в омах для мертвого нерва при пропускании переменного тока на участках нерва разной длины.

ТАБЛИЦА 3.

№ электрода	Длина участка в см	Сопротивл. в омах
1—2	1	87 725
2—3	"	109 500
3—4	"	106 500
4—5	"	81 400
1—3	2	147 500
2—4	"	175 300
3—5	"	137 700
1—4	3	209 300
2—5	"	206 800
1—8	4	242 750

Если обратить внимание на полученные величины, то из них видно, что убитый нерв обнаруживает всегда большее сопротивление в сравнении с живым. Выводы эти вполне совпадают с выводами других авторов, изучавших сопротивление при умирании нерва, напр. Гершмана, Розенберга и др.

Чтобы выяснить для мертвого нерва изменения отношения x и y , т. е. поперечного сопротивления и сопротивления по длине, можно и здесь провести, как и выше, расчеты:

$$\begin{aligned} x + y &= 109 & y &= 66 \\ x + 2y &= 175 & x &= 43 \quad \text{и т. п.} \end{aligned}$$

Из этих вычислений видно, что увеличение сопротивления падает исключительно на сопротивление по длине, переходное же как бы даже немного уменьшается с 48 000 до 43 000 омов. Явление это можно представить себе так: вследствие свертывания белков (уплотнение) сопротивление для прохождения тока по длине возрастает, а переходное уменьшается вследствие созданной однородности среды.

При пропускании через мертвый нерв постоянного тока мы получаем следующие цифры:

ТАБЛИЦА 4.

№ электрода	Длина участка в см	Сопротивл. в омах
1—2	1	89 400
2—3	"	119 850
3—4	"	122 400
4—5	"	94 800
1—3	2	158 500
2—4	"	204 500
3—5	"	156 800
1—4	3	239 100
2—5	"	229 000
1—5	4	267 000

Здесь следует обратить внимание на следующее обстоятельство. Разница в сопротивлении при переменном и постоянном токе изменяется по определенному закону, а именно: при коротких участках нерва она меньше, чем для живого, при средних она почти такая же, а при длинных может стать даже больше. Это с вероятностью может быть объяснено тем, что в мертвом нерве, кроме поляризации в поперечном направлении, происходит также поляризация и по длине.

При производстве расчетов мы будем иметь, как это делали раньше, следующее:

$$\begin{aligned} x + y &= 120 & x &= 36 \\ x + 2y &= 204 & y &= 84 \quad \text{и т. п.} \end{aligned}$$

Для более наглядного представления и сравнения величины сопротивления в нерве разной длины и при разных условиях привожу сравнительную таблицу.

ТАБЛИЦА 5.

№ элект- рода	Длина участка в см	Сопротивление в омах					
		Нерв живой			Нерв убитый		
		ток перем.	ток постоян.	разность	ток перем.	ток постоян.	разность
1 — 2	1	67 650	88 825	21 175	87 725	89 400	1 675
2 — 3	"	90 425	117 850	27 425	109 500	119 850	10 350
3 — 4	"	91 850	114 300	22 450	106 500	122 400	15 900
4 — 5	"	62 060	70 200	8 140	81 400	94 800	3 400
1 — 3	2	128 000	157 080	29 080	147 500	158 000	11 500
2 — 4	"	132 800	160 400	27 600	175 300	204 500	29 200
3 — 5	"	118 100	127 300	9 200	137 700	156 800	19 100
1 — 4	3	167 800	196 400	28 600	209 300	239 100	29 800
2 — 5	"	157 900	181 900	24 000	206 800	229 000	22 200
1 — 5	4	191 000	211 300	20 300	242 750	267 000	24 250

Заканчивая свою работу, я должна отметить, что хотя полученные мною результаты более или менее однообразны, но цифровые данные нуждаются быть может еще в дальнейшей проверке, так как уже по окончании экспериментов и обработки материала выяснились некоторые дефекты в постановке экспериментальной части, которые могли оказать влияние на точность полученных цифр. К числу их нужно отнести то обстоятельство, что для облегчения передвижения электродов опыты мною велись без влажной камеры, а между тем высыхание в течение очень короткого времени сказывается заметно на величине сопротивления. Другое обстоятельство, на которое не было мною обращено внимания, — это влияние большей или меньшей площади поверхности соприкосновения между нервом и электродом. Затем мною не каждый раз измерялось сопротивление неполяризую-

щихся электродов и глиняных валиков, на которые располагался нерв. Считая то и другое сопротивление приблизительно по 5000 омов, мы должны уменьшить найденные величины для переходного сопротивления на 10 000 ом, что даст $48\,000 - 10\,000 = 38\,000$ для переменного тока и $76\,000 - 10\,000 = 66\,000$ для постоянного.

Выводы.

1. При измерении сопротивления по нерву необходимо различать переходное или поперечное сопротивление, падающее на электроды, и непосредственно прилегающие к ним участки нерва, где петли тока проникают внутрь через нервные оболочки по преимуществу в перпендикулярном к оси нерва направлению, и сопротивление вдоль нерва, когда петли тока идут в направлении осевых цилиндров нервного ствола.

2. Первая величина составляет (у *R. esculenta*) в среднем 30 000 — 40 000 омов при переменном и 70 000 при постоянном токе и может считаться величиной постоянной, независимо от длины отводимого участка; вторая изменяется пропорционально длине нерва, находящегося между электродами. Величина этого сопротивления равна в среднем 40 000 омов на 1 см длины.

3. Величина сопротивления седалищного нерва лягушки наибольшая в средней его части и уменьшается по направлению к мышце и позвоночнику вследствие разрыхления нервного ствола и большей массы соединительнотканых прослоек.

4. Сопротивление нерва для постоянного тока больше, чем для прерывистого индукционного.

5. Сопротивление нерва, убитого погружением его в нагретый до 50° физиологический раствор, увеличивается.

6. Сопротивление убитого нерва увеличивается почти исключительно за счет увеличения сопротивления по длине.

Поступило в Редакцию
20 апреля 1930 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Hermann. Handbuch der Physiologie des Nervensystems. T. 1, 1879. — 2. Munk. Untersuchung über das Wesen der Nervenregung. 1868. — 3. H. Rosenbergu. H. Köhl. Über die Erregbarkeit des Nerven und ihre Beziehung zur Streckenlänge. Beitr. z. Physiol., Bd. 2, H. 4, S. 109—114. 1923, цит. по Ber. über. d. ges. Physiol. Bd. 20, S. 405, 1923. — 4. Rosenbergu. Schnauder. Der scheinbare Widerstand verschieden langer Strecken und das Kemhüllverhältnis des Froschnerven. Zeitschr. f. Biol. Bd. 78, 1923.

ÜBER DEN WIDERSTAND IM N. ISCHIADICUS DES FROSCHES BEI DURCHLEITUNG VON WECHSEL- UND GLEICHSTROM, DER WIDERSTAND IM LEBENDEN UND TOTEN NERVEN.

Von *E. I. Nikolajewa*.

Aus dem physiologischen Laboratorium der Belorussischen Staatsuniversität.

Bei ihren Untersuchungen über den Widerstand im N. ischiadicus des Frosches für Wechsel- und Gleichstrom konnte Verfasserin mittels der Wheatstone Brücke feststellen, dass die Höhe des Widerstands proportionell der Länge des eingeschalteten Nervenabschnittes ist, vermehrt um die konstante Grösse des Querwiderstands. Nach den Berechnungen der Verfasserin kann festgestellt werden, dass unabhängig von der Länge der geprüften Nervenstrecke die Höhe des Querwiderstands sowie des Längswiderstands auf 1 cm berechnet, konstant bleibt. Bei Messung des Widerstands in verschiedenen Nervenabschnitten wurde gefunden, dass der Widerstand in dem mittleren Abschnitt höher ist als im zentralen und peripheren Abschnitt. Bei Durchleitung von Wechselstrom steigt der Widerstand ausschliesslich auf Kosten des Querwiderstands. Der durch Einlegen in physiologische Lösung von 50° abgetötete Nerv zeigt einen grösseren Widerstand als der lebende, wobei für Wechselstrom der Längswiderstand ansteigt, der Querwiderstand dagegen etwas sinkt. Beim Vergleich der Widerstände für Gleich- und Wechselstrom konnte folgende Gesetzmässigkeit festgestellt werden: die Differenz zwischen den Widerständen ist bei kurzen Nervenstrecken kleiner am toten als am lebenden Nerven, bei mittellangen ist sie fast gleich gross, bei langen ist sie in Abhängigkeit von der Erhöhung des Widerstands grösser.

ГЛЮТАТИОН, МЕТОДЫ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, ЕГО СВОЙСТВА, ТЕРМОСТАБИЛЬНАЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА.

Г. Е. Владимиров, М. Я. Галвяло и К. А. Макарова.

Из лаборатории физиологической химии Военно-медицинской академии.
Завед. проф. М. Я. Галвяло.

Глютатион был впервые изолирован Гопкинсом (Hopkins) в 1921 г. из дрожжей и печени и мышц млекопитающих. Гопкинс считал глютатион дипептидом, построенным из цистеина и глутаминовой кислоты. Стюарт и Тунниклифф (Stewart & Tunncliffe, 1923), проверив формулу тремя различными методами, пришли к тому же заключению. Синтез, осуществленный Стюартом и Тунниклиффом (1925 г.), казалось, окончательно подтвердил формулу глютатаина. Гунтер и Игльс [Hunter & Eagles (1927)] подвергли сомнению эту формулу. Гопкинс (1927), возражая последним, указал на возможные погрешности в их методике, и, основываясь на вышеуказанных исследованиях, отстаивал дипептидную структуру глютатаина. В то время, когда экспериментальная часть нашей работы была закончена, в конце 1929 г. появились работы Гопкинса с сотрудниками — Гаррис, Пир и Пинхэй [Harris, Pirie & Pinhey (1929)] и сообщение Кендала и Мэсона (Kendall & Mason), которые признают за глютатаином трипептидную натуру и считают его состоящим из глутаминовой кислоты, гликоколла и цистеина.

Мы в своей работе исходили из предположения о дипептидной натуре глютатаина. В целях сравнения с прежними литературными данными мы сохраняем старые цифры и старые расчеты, приводя параллельно в скобках расчеты на трипептид.

Чувствительной и характерной реакцией на глютатион является реакция с нитропруссиднатрием. В присутствии аммиака или щелочи глютатион дает с ним красивое пурпурово-красное окрашивание. Эту реакцию дают соединения, содержащие свободную SH-группу, как, например, цистеин, тиогликолевая кислота, тиомолочная кислота. По Арнольду (Arnold, 1910—11 г.) вообще эта реакция присуща мно-

гим белкам, и белки, реагирующие с нитропруссиднатрием, найдены у всех видов животных и у многих растений.

Некоторые белки, не дающие реакции в обыкновенных условиях, например сывороточный альбумин и глобулин, прекрасно дают ее после денатурирования (нагревание, обработка алкоголем и пр.). Реакция с нитропруссиднатрием обуславливается присутствием сульфгидрильной группы (SH) в белковых телах и от количества сульфгидрильных групп зависит и интенсивность реакции (Арнольд). Что же касается животных тканей, то Фёгтлин и Томпсон (Voegtlin и Thompson, 1926 г.) полагают, что реакцию с нитропруссиднатрием в последних может давать только глутатион, так как если цистеин и имеется в них, то в очень незначительном количестве, а прочих SH-соединений, реагирующих с нитропруссиднатрием, не обнаружено. Таким образом, в экстрактах, свободных от белков, нитропруссидная реакция зависит исключительно от глутатиона, который качественно и открывается нитропруссиднатрием. Помимо этого, реакция с нитропруссиднатрием приспособлена и для количественных определений глутатиона.

Содержание глутатиона в мг, на 100 г ткани.

Вид животного	Ткань	Содерж. глутатиона в мг	Авторы
Крыса	Весь организм (эмбрион)	44—60	Томпсон и Фёгтлин (1926)
"	" " (новорожд.)	36	То же
"	" " (сосун)	31	"
"	" посажен. на корм.	23	"
"	Печень	135—204	"
Собака	"	250—382	Бланшетьер и Бинэ (1926)
Моллюски	"	62—83	Бланшетьер и Мелон (1927)
Жаба Batraciens	"	142—263	То же
Срапаud	"		
Крыса	Скелетные мышцы	24—34	Томпсон и Фёгтлин (1926)
Собака	" "	58—90	Бланшетьер и Бинэ (1926)
Моллюски	" "	51—88	То же
Крыса	Мозг	40—132	Томпсон и Фёгтлин (1926)
Собака	Почки	264—306	Бланшетьер и Бинэ (1926)
Морская свинка	Легкие	130—140	То же
Собака	Надпочечники	503—585	"
"	Щитовидная железа	143—293	"
"	Поджелудочная	201—234	"
"	Селезенка	193—222	"
"	Кровь артериальная	11,2—21,25	Бинэ и Мелон (1927)
"	" венозная	14,2—23,75	
Дрожжи		170—300	Тунниклифф (1925)

Глютатион находится почти во всех клетках животных тканей, за исключением костной, хрящевой и соединительной. В сыворотке крови его тоже не обнаружено. Содержание глютатиона неодинаково в различных тканях и у различных животных. Для обзора добытых к настоящему времени результатов мы считаем наиболее целесообразным привести сводную таблицу, составленную нами на основании собранной литературы.

Как видно из таблицы, с возрастом процентное содержание глютатиона уменьшается. Самыми богатыми органами по содержанию глютатиона являются надпочечники. Бинэ и Жиру (1928), пользуясь замороженными срезами морских свинок и собак, обнаружили, что корковый слой надпочечников богаче глютатионом, чем мозговой.

Вторым органом по богатству содержания глютатиона является печень. Затем очень богаты глютатионом опухоли. В отличие от нормальной ткани опухоли содержат большую часть глютатиона в дисульфидной форме. Остаток ткани опухоли после отмывания дает еще сильную нитропруссидную реакцию, что объясняется содержанием в клеточных белках фиксированных групп SH. В некротических частях опухоли глютатион совершенно отсутствует.

Роль глютатиона в жизнедеятельности клетки оправдывает тот большой интерес, который проявляется к нему в настоящее время в биохимии и физиологии. Для исследования химических и физиологических свойств глютатиона необходимо иметь чистое вещество. Классическим методом изолирования глютатиона является метод Гопкинса. Попытки других авторов улучшить его [Сент-Георги (Szent-Györgyi, 1925 г.)] кончались неудачей. Но и в отношении метода Гопкинса имеются указания, что не всегда удастся получить чистое вещество (Гунтер и Игльс, 1927 г., Бранд и Зандберг, 1926 г.). Джонсон и Фёгтлин, 1927 г., поэтому предлагают метод, имеющий некоторые отличия от метода Гопкинса. Наконец, сам Гопкинс указывает, что при изолировании глютатиона для более успешного проведения опыта необходимо употреблять не менее 20 кг пресованных дрожжей.

Возникают вопросы: какой из существующих методов является наилучшим для изолирования глютатиона, какой чистоты продукт можно выделить этим методом и из каких количеств минимального сырого материала можно с успехом изолировать глютатион?

Затем имеются противоречивые данные, касающиеся количественного определения глютатиона (Томпсон и Фёгтлин, 1926 г. Бланшетьер и Мелон, 1927). Наконец, имеется много неясностей в отношении некоторых сторон участия глютатиона в окислительных процессах. Настоящая работа представляет экскурс в эту интересней-

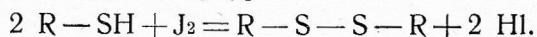


шую область. Как было выше указано, нижеизложенные данные были получены до появления последней статьи Гопкинса, а потому проверка его дальше и развитие вытекающих из них следствий составит предмет нашего следующего сообщения.

Методы изолирования глютатиона.

Изолирование глютатиона по методу Гопкинса. Принцип изолирования глютатиона из дрожжей заключается в повторных осаждениях свинцовыми и ртутными солями водного экстракта. Извлеченные при осаждении загрязнения удаляются фосфорно-вольфрамовой кислотой; по удалении всех возможных органических и неорганических примесей глютатион выкристаллизовывается из спирта.

Употребляемый материал—чистые прессованные дрожжи, свободные от крахмала, с 72% содержанием плотных веществ, в количестве 10 кг. Прежде чем приступить к изолированию, мы определили содержание глютатиона во всем количестве взятых для опыта дрожжей по методу Тунниклиффа. Преимущества этого метода заключаются в следующем: 1) фильтрат получается прозрачный, свободный от белка; 2) нет окисления SH-группы атмосферным кислородом благодаря кислой среде; 3) определению не мешают следующие вещества: мочевины, мочевая кислота, креатинин, глюкоза, фруктоза. Реакция протекает по следующему уравнению:



МЕТОДИКА.

20 г дрожжей растирались в ступке с 10% трихлоруксусной кислотой, переводились в стакан, нагревались до 60° и по охлаждении фильтровались через малую бюхнеровскую воронку. Остаток вторично экстрагировался небольшим количеством 10% трихлоруксусной кислоты, раствор фильтровался и остаток на фильтре промывался раствором трихлоруксусной кислоты до исчезновения следов нитропруссидреакции. Первое и второе извлечение и промывные воды соединялись и раствор титровался 0,01-н раствором иода. В качестве внешнего индикатора бралась смесь серноаммонийной соли и одного грамма нитропруссиднатрия, затем прибавлялась одна капля едкого натра. На титрование извлеченного раствора пошло 10,9 см³ 0,01-н раствора иода.

Расчет: 1 см³ 0,01-н раствора иода соответствует 2,5 мг восстановленного глютатиона (3,07 мг трипептида) $2,5 \text{ мг} \times 10,9 = 27,25 \text{ мг}$ восстановленного глютатиона; следовательно, такое количество в миллиграммах находится в 20 г дрожжей. Во всем количестве взятых для опыта дрожжей будет 13,6 г (16,6 г трипептида).

Изолирование глютатиона. 10 кг прессованных дрожжей, свободных от крахмала, разбавлялись равным по весу количеством подкисленной (1 см³ ледяной уксусной кислоты на литр) воды и кипятились в фарфоровых чашках 3—5 мин. По охлаждении масса, консистенции жидкой кашицы, цен-

трифугировалась в больших центрифужных стаканах, емкостью в 500 см³. Мутноватая жидкость сливалась, а остаток тестообразной массы вторично экстрагировался половинным количеством горячей воды в течение ночи. Второе извлечение было отцентрифугировано и соединенные экстракты осторожно нейтрализовались нормальным раствором едкого натра. После нейтрализации прибавлялась нейтральная уксусносвинцовая соль до максимального осадка, для осаждения глютамина в виде свинцового соединения. Избытка уксусносвинцовой соли не допускалось, так как свинцовое соединение глютамина в избытке реактива растворимо. После стояния в течение ночи жидкость над осадком сливалась, а остаток подвергался центрифугированию и промывался небольшим количеством воды, так как свинцовое соединение глютамина в воде немного растворимо. Затем осадок растирался в большой ступе с нормальным раствором серной кислоты. Осадок серносвинцовой соли отфильтровывался и вторично извлекался полунормальной серной кислотой и после фильтрации промывался полунормальным раствором серной кислоты до исчезновения следов нитропруссидной реакции. Фильтраты и промывные воды соединялись, и к прозрачному раствору соломенно-желтого цвета прибавлялся реактив Гопкинса и Коле (10% сернортутная соль в 5% серной кислоте) и большая часть кислоты осторожно нейтрализовалась нормальным раствором едкого натра для лучшего осаждения; реакция на лакмус осаждаемого раствора должна быть сильно кислой. Избыток реактива Гопкинса и Коле избегался, так как ртутное соединение глютамина растворимо в избытке реактива. Для полноты осаждения жидкость оставлялась на ночь. На следующий день жидкость сливалась сифоном, осадок отфильтровывался и основательно промывался дистиллированной водой, помещался в 500 см³ дистиллированной воды и разлагался сероводородом. Сернистая ртуть отфильтровывалась, промывалась несколько раз дистиллированной водой, а фильтрат и промывные воды соединялись и сероводород удалялся током водорода. Затем раствор обрабатывался 10% водным раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты для удаления пуринов и различных примесей. Фосфорно-вольфрамовая кислота прибавлялась до прекращения образования осадка, и затем прибавлялось еще 10 см³ раствора ее на каждые 100 см³ взятой жидкости. Осадок тотчас же отфильтровывался и промывался 1—2% раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты. Затем при низкой температуре удалялась фосфорно-вольфрамовая кислота. Так как при 0° может выпасть глютамин, то раствор вначале охлаждался до 5° и прибавлялся насыщенный при комнатной температуре раствор гидрата окиси бария до ясно выраженной устойчивой щелочной реакции на лакмус. Затем щелочная жидкость быстро охлаждалась до 0° и фильтровалась через несколько фильтров в склянки, стоящие на льду. К фильтрату прибавлялся раствор нормальной серной кислоты до кислой реакции. Фильтрат снова обрабатывался реактивом Гопкинса и Коле. Ртутный осадок вновь отфильтровывался, хорошо промывался на фильтре, разлагался сероводородом, сероводород удалялся током водорода. Раствор осаждался уксусносвинцовой солью, избегая избытка последней. Осадок свинцового соединения глютамина промывался небольшим количеством воды, помещался в 100 см³ дистиллированной воды и разлагался сероводородом. Фильтрат освобождался от сероводорода воздухом, прибавлялся раствор гидрата окиси бария до Ph 7,8 (проверка колориметрически по фенолроту). Во время нейтрализации гидратом окиси бария было заметно переходящее пурпуровое окрашивание, зависящее от примесей железа. Через раствор пропусклся воздух до исчезновения следов нитропруссидной реакции (в течение

3 часов). Затем раствор освобождался от бария серной кислотой и обратно, так чтобы не осталось ни бария, ни серной кислоты. Раствор концентрировался при 40° в вакууме до объема 5 см^3 , колбочка промывалась 5 см^3 дистиллированной воды. Концентрированный раствор и промывные воды, достигающие объема приблизительно 100 см^3 , вливались в 10 см^3 абсолютного алкоголя и жидкость с выпавшим белым осадком оставлялась на ночь. Затем спирт сливался с осадка, остатки спирта удалялись в эксикаторе над фосфорным ангидридом в вакууме и осадок высушивался в последнем до постоянного веса. Был получен белый негигроскопический порошок. Из кристаллизационного стакана удалось собрать $2,8976 \text{ г}$; кроме того некоторое количество осталось на стенках кристаллизационного стакана, так что общее количество полученного материала составляет не менее 3 г .

Исследование полученного продукта.

Количественное определение углерода и водорода было произведено сжиганием в электрической печи в трубке Либиха, наполненной хроматом свинца, внутри которой находилась восстановленная медная спираль. Азот определялся по Кьельдалю (микро-Кьельдаль), сера по методу Гоффмана и Гартнера, который заключался в следующем:

Навеска в $0,1 \text{ г}$ и более помещалась в фарфоровую чашку диаметром в 8 см и растворялась в воде, затем прибавлялся реактив Бенедикта-Дэвиса (25 г азотномедной соли, 25 г хлористого натра и 10 г азотноаммониевой соли), смесь растворялась и доводилась до 100 см^3 дистиллированной водой. Смесь выпаривалась на водяной бане до приблизительно сухости. Содержимое чашки сначала осторожно сжигалось на маленьком пламени, под конец доводилось до темнокрасного накаливания на несколько минут. При этом сгорали последние следы органического вещества и азотно-медная соль переходила в окись меди. После охлаждения содержимое растворялось при нагревании в разбавленной соляной кислоте. Раствор нагревался до кипения и обрабатывался 10% раствором хлористого бария. Осадок сернобариевой соли фильтровался через фильтр с определенным весом золы, отмывался от хлоридов, сжигался и прокаливался до постоянного веса. Расчет был произведен по отношению $\frac{S}{\text{BaSO}_4} = 0,1373$. Метод был проверен нами на цистине.

В табл. 1 приведены результаты анализа глутатиона, полученного по методу Гопкинса, и сравнены с цифрами, высчитанными теоретически.

ТАБЛИЦА 1.

	С	Н	С	Н
	в процентах.			
Наши данные	38,35	5,58	12,87	11,43
Данные Гопкинса . .	38,33	5,15	12,34	11,65
Высчитано на дипептид . .	38,55	5,22	12,85	11,24
„ „ трипептид . .	39,09	5,54	10,42	13,68

Определение точки плавления дало $179-181^{\circ}\text{C}$.

Кроме того нами было определено влияние содержания глутатиона на показатель преломления раствора. Определение было произведено в рефрактометре Пульфриха (Pulfrich) приемом, описанным в другом месте (Владимиров). Одному проценту глутатиона соответствует изменение показателя преломления на 0,00174.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при тщательном соблюдении предписаний Гопкинса получается препарат, по составу в точности отвечающий препаратам Гопкинса. Выход — 3 г — также соответствует тем выходам, которые получил Гопкинс. Работа с гораздо меньшим количеством дрожжей (10 кг, вместо 50 кг) на величине выхода таким образом не отразилась.

Изолирование глутатиона по методу Джонса и Фёгтлина.

10 кг чистых прессованных дрожжей обливались 22 л дистиллированной воды и смесь доводилась до кипения при постоянном помешивании. После охлаждения экстракт отделялся центрифугированием. Остаток вновь извлекался 11 л кипящей дистиллированной воды. Соединенные экстракты охлаждались до 15° и прибавлялась насыщенная на холоду уксусносвинцовая соль. К смеси прибавлялся концентрированный раствор аммиака до слабо кислой реакции, и смесь оставлялась для полноты осаждения на ночь.

Свинцовый осадок был отцентрифугирован и отмыт малым количеством холодной воды. Осадок свинцового соединения глутатиона растирался в ступке с кварцевым песком и 0,5-н серной кислотой, прибавленной в небольшом избытке. Серносвинцовая соль отфильтровывалась и дальнейшей экстракции серной кислотой не подвергалась, так как, по мнению Джонсона и Фёгтлина, эта операция не увеличивает выхода глутатиона, несмотря на то, что такой экстракт всегда дает нитропруссидную реакцию. Кислотный экстракт, достигающий 3 — 4 л, обрабатывался в порциях по 2 л насыщенным раствором уксусно-ураниловой соли до тех пор, пока малое количество отфильтрованной жидкости не дало сильную окраску с желтой кровавой солью. Смесь по охлаждении охлаждающей смеси (лед и соль) обрабатывалась горячим насыщенным раствором гидрата окиси бария и фильтровалась тотчас же и как можно быстро через несколько фильтров. Фильтрат тотчас же подкислялся небольшим избытком серной кислоты. Затем фильтрат осаждался реактивом Гопкинс-Коле, избегая избытка последнего. После стояния в течение нескольких часов осадок собирался на фильтр, хорошо промывался холодной дистиллированной водой, помещался в 100 см³ воды и разлагался серо-

водородом. Сероводород удалялся током воздуха. Раствор обрабатывался насыщенным раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты в 0,5*n* серной кислоте. Камедистый осадок отфильтровывался и фосфорно-вольфрамовая кислота из охлажденного раствора (фильтрата) удалялась прибавлением холодного насыщенного раствора гидрата окиси бария. Смесь быстро фильтровалась, фильтрат тотчас же подкислялся серной кислотой и вновь осаждался реактивом Гопкинс-Коле. Ртутный осадок собирался на фильтр, промывался несколько раз дистиллированной водой и помещался в 50 см³ дистиллированной воды и разлагался сероводородом. Осадок сернистой окисной ртути отфильтровывался и промывался водой. Через соединенный фильтрат и промывные воды пропусклся ток водорода до полного удаления сероводорода. Раствор осторожно освобождался от серной кислоты и бария и концентрировался в вакууме при 40° до консистенции жидкого сиропа. Сиропообразная жидкость и промывные воды вливались в 200 см³ охлажденной смеси, состоящей из равных количеств эфира и абсолютного алкоголя. После стояния в течение 12 часов на льду жидкость сливалась, а осадок вновь обрабатывался 100 см³ абсолютного алкоголя. По истечении 12 ч. жидкость сливалась, остатки спирта удалялись в вакууме над фосфорным ангидридом до постоянного веса.

Был получен слегка желтоватый порошок восстановленного глютатиона в количестве 3,1890 г. Кроме того, некоторое количество осталось на стенках кристаллизационного стакана.

Так как по Гопкинсу восстановленный глютатион неустойчив, легко отщепляет серу и его трудно высушить до конца без опасности разложения, а окисленный глютатион представляет соединение более устойчивое, то мы по произведению анализа перевели восстановленный глютатион (GSH) в окисленный (G₂S₂).

Восстановленный глютатион в количестве 2,1463 г был растворен в 65 см³ дистиллированной воды и слегка подщелочен гидратом окиси бария по лакмусу. Пропускался сильный ток кислорода до исчезновения нитропруссидной реакции (около 3 часов), затем раствор тотчас же освобождался от бария прибавлением серной кислоты, избегая избытка последней. Серная кислота удалялась так, чтобы не осталось ни бария, ни серной кислоты. После фильтрования раствор концентрировался до консистенции жидкого сиропа в вакууме при 40°. Сиропообразная жидкость и промывные воды вливались в 100 см³ абсолютного алкоголя и оставались для полного осаждения на ночь. Жидкость над осадком сливалась, осадок высушивался в вакууме над фосфорным ангидридом. Получено было окисленного глютатиона (GS—SG) 1,4744 г и еще некоторое количество осталось на стенках кристаллизационного стакана.

В табл. 2 сопоставлены результаты количественного определения серы, углерода, водорода и азота, выделенного GSH и GS — SG с результатами, вычисленными теоретически:

ТАБЛИЦА 2

	С	Н	С	Н
	в п р о ц е н т а х			
GSH имеет	35,90	4,97	8,5	10,19
GS — SG „	38,53	5,88	11,62	11,93
высчитано на дипептид	38,55	5,27	12,85	11,24
высчитано на трипептид . . .	39,09	5,54	10,42	13,68

В восстановленном продукте мы находим меньшее содержание всех исследуемых элементов. Очевидно, не удалось целиком освободиться от минеральных примесей. Кроме того, восстановленная форма глутатиона неустойчива (Гопкинс) и легко отщепляет сероводород. Этим можно объяснить малое содержание серы. Анализ дисульфида дал меньшие отклонения. Однако по своему составу он не отвечает ни дипептиду, ни трипептиду, а находится как бы между ними. Таким образом методом Джонсона и Фёгглина мы получили больший выход вещества, нежели сами авторы, но глутатион не был изолирован в достаточно чистом виде.

Изолирование глутатиона из пивных дрожжей.

Употребляемый материал — 25 кг пивных дрожжей с 14% содержанием плотных веществ. Предварительно было определено содержание глутатиона во всем количестве взятых для опыта дрожжей по методу Тунниклифа.

25 г дрожжей извлекались при нагревании 10% раствором трихлоруксусной кислоты, как нами было ранее описано. Извлеченный раствор титровался 0,01-н раствором иода.

На титрование раствора пошло 0,01-н раствора иода 4,7 см³.

По произведенному расчету в 25 л дрожжей находится восстановленного глутатиона около 11,75 г (14,4 г трипептида) (не сделана поправка на удельный вес).

Изолирование было проведено по только что описанному методу. Был получен продукт в количестве 1,7820 г в GSH форме серого цвета. В табл. 3 приведены данные анализа полученного препарата.

ТАБЛИЦА 3.

С	Н	С	Н
в п р о ц е н т а х			
25,66	4,49	8,14	7,51

Данные произведенного исследования показали на малое содержание серы, азота, углерода и водорода. Продукт был выделен загрязненный. Пивные дрожжи представляют неудовлетворительный материал для изолирования глутатиона, во-первых, потому, что они бедны глутатионом (0,057%), а во-вторых, для изолирования глутатиона требуются большие количества их. Если по Гопкинсу для изолирования надо употребить для опыта минимум 20 кг прессованных дрожжей с 30% содержанием плотных веществ, то понятно, что пивных дрожжей в крайнем случае надо брать не менее 50 л, что значительно усложняет процесс изолирования.

Изолирование глутатиона из печени по методу Сент-Георги.

Употребляемый материал: 15 кг свежей бычьей печени, взятой с бойни в день убоя.

МЕТОДИКА.

15 кг печени пропускалось через мясорубку и кипятилось с 10 л воды. По охлаждении масса отжималась под прессом, остаток вторично экстрагировался половинным количеством воды. Из первого и второго извлечения были взяты пробы для количественного определения извлеченного глутатиона, причем данные определений показали содержание глутатиона в первом извлечении в количестве 2,4 г (2,9 г трипептида) и во втором — 0,45 (0,55 трипептида). Экстракты соединялись и мутная жидкость красноватого цвета обрабатывалась насыщенным раствором уксусно-свинцовой соли. После стояния в течение ночи отделенный осадок свинцового соединения глутатиона разлагался серной кислотой в небольшом избытке. Серносвинцовая соль отфильтровывалась. Избыток серной кислоты в фильтрате удалялся гидратом окиси бария и раствор обрабатывался фосфорно-вольфрамовой кислотой. Полученный раствор еще раз осаждался раствором уксусносвинцовой соли. 4 л этого фильтрата употреблялись для дальнейшей обработки. Осадок, полученный от осаждения уксусносвинцовой соли, далее не обрабатывался. Из этого раствора глутатион осаждался вместо реактива Гопкинса — Коле насыщенным раствором сулемы в уксуснокислом растворе. Ртутное соединение разлагалось сероводородом в 200 см³ воды. Сероводород из раствора удалялся током водорода. После удаления сероводорода было взято из раствора пипеткой 1 см³ и протитровано 0,01-п раствором иода из микробюретки.

На титрование 1 см³ пошло 0,01-п раствора иода 0,7 см³; количество восстановленного глутатиона в 1 см³ равняется $2,5 \text{ мг} \times 0,7 = 1,45 \text{ мг}$. Во всем количестве раствора, следовательно, содержится глутатиона $1,75 \text{ мг} \times 200 = 350 \text{ мг}$ (440 мг трипептида).

Такое малое количество глутатиона не оправдывает дальнейшей обработки.

Метод Сент-Георги не является удовлетворительным для изолирования глутатиона. Прежде всего он недостаточно хорошо описан. Затем, повидимому, во время второй обработки уксусно-

свинцовой солью произошло частичное осаждение глутатиона, поэтому и получается такой малый выход глутатиона. Сам автор, упоминая о своих попытках улучшить метод Гопкинса, считает их безуспешными и признает все преимущества за методом Гопкинса.

Обсуждение полученных результатов.

При выборе метода выделения глутатиона в чистом виде может идти речь только о двух методах — о методе Гопкинса и методе Джонсона и Фёгтлина. Метод Сент-Георги недостаточно хорошо описан и сам автор не получал чистых препаратов глутатиона, а ограничивался лишь получением раствора, в котором количество глутатиона определял титрованием, а возможные загрязнения оставлял вне внимания.

На основании нашей работы мы считаем метод Гопкинса более удобным для обработки материала при изолировании глутатиона. Здесь исключается операция удаления белков и полипептидов укусно-ураниловой солью, которая, повидимому, излишня. Операция удаления избытка серной кислоты гидратом окиси бария тоже чрезвычайно хлопотлива: при нейтрализации приходится употреблять большие количества последнего, что увеличивает объем всей жидкости на 10—12 л. Нейтрализацию приходится проводить чрезвычайно быстро в отдельных порциях и пропускать через несколько фильтров. При этом можно ожидать большой потери глутатиона. Поэтому операция удаления избытка серной кислоты гидратом окиси бария в методе Джонсон и Фёгтлина является и хлопотливой и опасной.

Как показывает последняя работа Гопкинса (1929), глутатион является трипептидом, а поэтому ни первым, ни вторым методом мы не получили совершенно чистого вещества, так же как и все предыдущие исследователи.

Высокое содержание серы в глутатионе, полученном по методу Гопкинса, повидимому, объясняется, как указывает Гопкинс, легким отщеплением глутаминовой кислоты, причем в препарате остается примесь ангидрида глицин-цистеина. Интересно указание Гопкинса, что подобные препараты в окислительно-восстановительных системах являются более активными, чем чистый трипептид.

В своей последней работе Гопкинс (1929) описывает новый метод получения чистого трипептида. Получение трипептида новейшим методом Гопкинса составляет предмет опытов, которые ведутся нами в настоящее время. Результаты будут даны в следующем сообщении

Количественное определение глютатиона.

Существующие методы количественных определений глютатиона основаны на следующих принципах:

1. Иодометрическое титрование с индикатором нитропруссиднатрием. Этот метод, предложенный Тунниклиффом в 1925 г., является наиболее простым и точным. Помимо нитропруссиднатрия, предложено пользоваться в качестве индикатора крахмальным клейстером. Против применения последнего приводится то соображение, что при этом оттитровываются и другие иод связывающие вещества. Томпсон и Фёгтлин (1926 г.) считают, что ошибка при этом может достигнуть 50%. Однако другие авторы, Бланшетьер и Мелон (1927 г.), отрицают возможность такой ошибки.

2. Определение серы глютатиона по разности между всей серой и сульфатной серой ткани. В экстрактах ткани органическая сера является почти исключительно серой глютатиона. Параллельные определения по этому методу и иодометрическим титрованием показывают полное схождение результатов (Тунниклифф, 1925).

3. Колориметрическое определение по Абдергальдену и Вертгеймеру (1923 г.) (цитировано по Тунниклиффу). В присутствии цианистого калия глютатион образует устойчивую окраску с нитропруссиднатрием. Этот метод неточен.

4. Гунтер и Игльс (1927 г.) в основание своего колориметрического метода берут метод Фолина и Лууней, предложенный для определения цистина.

5. На всемирном конгрессе физиологов Кендаль и Мэсон сообщили метод определения глютатиона окислением красной кровяной солью. Образующаяся при этом желтая кровяная соль переводится в берлинскую лазурь, которая и подвергается колориметрированию.

В наших опытах мы устанавливали количество сульфгидрильных групп титрованием при помощи раствора иода, причем конец реакции определялся при помощи нитропруссидной реакции. Это титрование описано выше.

Титрование с крахмалом в качестве индикатора, в виду разногласия в литературе (Томпсон и Фёгтлин, Бланшетьер и Мелон) должно было быть проверено. Уже предварительные опыты показали нам, что для того, чтобы получать сравниваемые результаты, необходимо титрование производить в стандартных условиях. Так как в литературе этот вопрос не освещен, перед нами встала задача выяснить влияние основных факторов. Такими основными факто-

рами являются содержание иодистого калия и кислотность титруемой смеси.

Предварительные опыты нами были поставлены с цистеином. Для опытов мы пользовались цистеином Френкеля и Ландау. По растворении навески количество SH-групп определялось титрованием иодом, причем конец титрования определялся по реакции с нитропруссидным натрием.

Титрование чистого раствора цистеина с крахмалом в качестве индикатора показало, что при этом идет гораздо больше иода и кроме того конец реакции очень трудно определить, вследствие быстро происходящего обесцвечивания. Реакция идет медленно и при обычном титровании мы конца титрования не достигаем.

С целью выяснить протекание этой реакции во времени в зависимости от различных условий мы поставили следующий опыт.

В ряд пробирок ($2\frac{1}{2} \times 8$ см) бралось 2 см^3 раствора цистеина, туда прибавлялось в I серии 8 см^3 воды, во II серии 2 см^3 pHCl и 6 см^3 воды, к III — 2 см^3 pHCl , $0,2\text{ см}^3$ 20% раствора KJ и воды до 10 см^3 , к IV серии 2 см^3 pHCl , 2 см^3 20% KJ и воды 10 см^3 . Затем всюду добавлялось 2 см^3 0,01-н раствора иода. Через различные промежутки времени содержимое оттитровывалось гипосульфитом с крахмалом в качестве индикатора и по разнице определялось количество связанного иода. Средние количества 0,01-н иода, связанного 2 см^3 раствора цистеина (соотв. $1,55\text{ см}^3$ 0,01-н иода при определении конца титрования нитропруссидом), через различные промежутки времени приведены в табл. 4.

ТАБЛИЦА 4.

Система	3 м.	30 м.	60 м.	120 м.	300 м.
2 см^3 цистеина + H_2O	3,93	5,20	5,22	5,30	5,34
2 см^3 цистеина + 2 см^3 pHCl	3,45	4,47	4,68	4,76	4,86
2 см^3 цистеина + 2 см^3 pHCl + $0,2\text{ см}^3$ 20% KJ.	2,13	2,58	2,88	3,00	3,34
2 см^3 цистеина + 2 см^3 pHCl + 2 см^3 20% KJ	1,33	1,40	1,51	1,65	2,12

Результаты показывают, что цистеин в чистом растворе, а также в присутствии соляной кислоты, способен связывать иод более, чем в трехкратном размере, нежели это соответствует количеству его сульфгидрильных групп. Связывание иода в течение первого часа идет быстро, затем замедляется. В присутствии соляной кислоты количество связанного иода постоянно несколько меньше, чем в отсутствии ее. Весьма резко выражено влияние иодистого калия (см. рис. 1). При прибавлении 1 см^3 20% KJ, т. е. при содержании 2% KJ в растворе до приливания 0,01-н иода, количество иода, связываемое цистеином в течение первого часа, даже меньше того количества,

которое соответствует количеству сульфгидрильных групп. Но и в этом случае реакция не заторможена совершенно и в течение последующих часов количество связанного иода постепенно повышается.

Так как подобный метод непригоден для практической постановки опытов, то мы поставили следующую серию опытов, в которых титровали непосредственно иодом, причем титрование заканчивали в том случае, если по прибавлении двух капель к титруемому еще бесцветному раствору получалась синяя окраска, не исчезающая

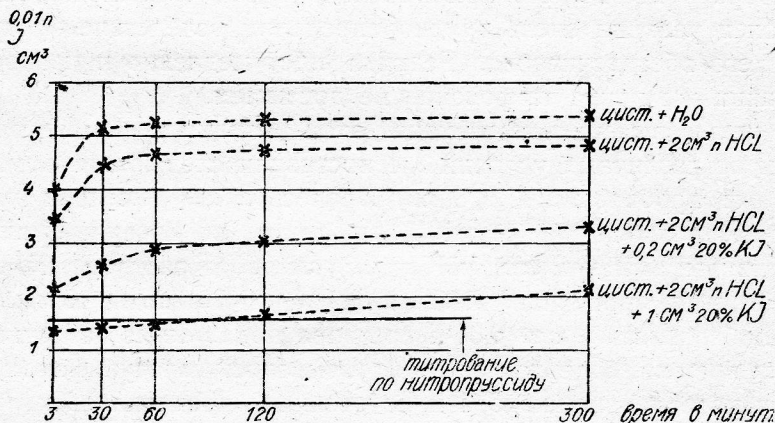


Рис. 1.

в течение 20 секунд. Это относительная и совершенно условная граница, но мы для соблюдения единства титрований принуждены были прибегнуть к такому методу.

При помощи такого метода мы смогли провести ряд титрований, иллюстрирующих значение количества кислоты и иодистого калия на

ТАБЛИЦА 5.

Общий объем смеси 10 см³. Количество цистеина соответствует 1,62 см³ 0,02/п. иода.

Колич. 20% KJ	Количество 0,02/п иода, пошедшего на титрование			
	H ₂ O	2 см³ 0,1/п HCl	2 см³ 0,2/п HCl	2 см³ п HCl
0	2,29	2,66	2,84	2,68
0,2	2,23	2,35	2,33	1,99
0,5	2,25	2,05	1,92	1,44
1,0	2,21	1,71	1,53	1,29
2,0	1,62	1,36	1,31	1,12

конец титрования. Результаты опытов влияния концентрации соляной кислоты и KJ на иодометрическое титрование цистеина приведены в табл. 5, 6 и 7.

ТАБЛИЦА 6.

Влияние концентрации серной кислоты и КJ на иодометрическое титрование цистеина. Общий объем смеси 10 см³. Количество цистеина соответствует 1,58 см³ 0,02/п иода.

Колич.	Количество 0,02/п иода, пошедшего на титрование							
20% KJ	2 см ³	0,1/п H ₂ SO ₄	2 см ³	0,2/п H ₂ SO ₄	2 см ³	nH ₂ SO ₄	2 см ³	4nH ₂ SO ₄
0		2,73		2,72		2,69		2,46
0,2		2,35		2,33		1,93		1,61
0,5		1,93		1,89		1,52		1,27
1,0		1,65		1,51		1,31		1,09
2,0		1,38		1,33		1,16		0,90

ТАБЛИЦА 7.

Влияние концентрации трихлоруксусной кислоты и КJ на иодометрическое титрование цистеина. Общий объем смеси 10 см³. Количество цистеина соответствует 1,58 см³ 0,02/п иода.

Колич.	Количество 0,02/п иода, пошедшего на титрование		
• 20% КJ	1 см ³ 20% ССl ₃ COOH	2 см ³ 20% ССl ₃ COOH	5 см ³ 20% ССl ₃ COOH
0	2,70	2,66	2,45
0,2	1,98	1,62	1,53
0,5	1,64	1,39	1,36
1,0	1,35	1,27	1,24
2,0	1,19	1,14	1,15

Полученные данные свидетельствуют о том, что цистеин не может быть точно оттитрован с крахмалом в качестве индикатора, если не известны совершенно точно количество имеющейся кислоты и количество иодистого калия. В отсутствии последнего, как уже упоминалось выше, очень трудно определить конец титрования, так как раствор постепенно обесцвечивается. Напротив, в присутствии значительного количества иодистого калия конец титрования устанавливается легко. Реакция не останавливается на переходе в дисульфид и идет дальше (см. рис. 1). За исключением первой фазы реакция протекает медленно и наличие иодистого калия тормозит ход ее. В этом случае имеется торможение, а не только возможный сдвиг равновесия. Если оттитровать иодом раствор цистеина в отсутствии иодистого калия до синей окраски, дать затем обесцветиться и прибавить иодистого калия, то окрашивания не наступает, несмотря на то, что иода прилито значительно больше, чем требуется для посинения пробы, к которой КJ прибавлен предварительно.

В опытах с глутатионом оказалось легче устанавливать конец титрования, и влияние иодистого калия и кислот сказывается несколько слабее, хотя все-таки очень существенно. В табл. 8 приведено количество иода, связанного моносulfидной формой глутатиона в течение различных промежутков времени.

ТАБЛИЦА 8.

Количество 0,01/п иода, связанное глутатионом через различные промежутки времени. Общее количество смеси 1) см^3 . Иода прибавлено 4 см^3 . Обратное титрование 0,01/п гипосульфитом. Непосредственное титрование с индикатором-нитропруссидом дает 1,70 см^3 0,01/п иода.

Система	3 м.	30 м.	60 м.	120 м.
CSH + вода	2,56	3,20	3,44	3,90
GSH + 2 см^3 pHCl + 2 см^3 20% KJ	1,60	1,68	1,84	1,84

Для лучшего обозрения этих данных они представлены на рис. 2.

При малой длительности реакции (3 мин.) в отсутствии иодистого

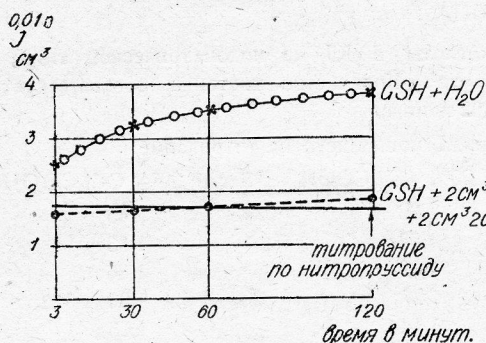


Рис. 2.

калия титрование с крахмалом в качестве индикатора дает разницу с титрованием по нитропруссиду на 50%, при значительном сроке — почти 100%.

Опять-таки в отсутствии иодистого калия реакция идет значительно дальше, чем это изображается общепринятой схемой:



В отсутствие иодистого калия иода потребляется более чем вдвое больше того количества, которое требуется для перевода моносульфидной формы в дисульфидную. Вопрос о продуктах реакции остается пока открытым.

При обычном титровании, какое нами было принято при цистеине (устойчивость синей окраски в течение 20 секунд), получается гораздо меньшая разница. Результаты таких титрований приведены в табл. 9.

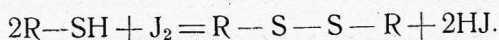
ТАБЛИЦА 9.

Влияние содержания кислоты и иодистого калия на иодометрическое титрование глутатиона. Общий объем смеси 10 см^3 . Содержание глутатиона соответствует 2,50 см^3 0,01-п иода (индикатор — нитропруссид).

Колич.	Количество 0,01-п иода, пошедшего на титрование			
20% KJ	H_2O	2 см^3 -п HCl	2 см^3 20% CCl_3COOH	5 см^3 20% CCl_3COOH
0,0	3,30	3,12	3,12	3,14
0,2	3,00	2,86	2,82	2,88
0,5	2,96	2,80	2,74	2,76
1,0	2,90	2,68	2,70	2,64
2,0	2,84	2,58	2,60	2,56

Таким образом, при большей концентрации иодистого калия в кислой среде получаются данные, превышающие данные титрования по нитропруссиду всего на несколько процентов. Колебания кислотности отражаются незначительно. Конец титрования устанавливается совершенно отчетливо.

Резюмируя вышеизложенное о титровании иодом цистеина и глютациона, мы должны отметить сложный ход реакции. Первый этап этой реакции представляет переход моносulfидной формы в дисulfидную по схеме:



Конец этой фазы отмечается отрицательной реакцией с нитропруссидом. Для ряда веществ с сульфгидрильной группой реакция на этой стадии и останавливается (Класон и Карльсон, 1906). Для цистеина и глютациона мы этого не имеем. Реакция идет дальше, хотя уже более медленно. В случае цистеина иода может пойти в 3 раза больше, чем необходимо для перевода в дисulfидную форму, в случае же глютациона в 2 раза больше. Для цистеина по аналогии с окислением бромом можно предполагать образование цистеиновой кислоты (Beilstein). Для глютациона всякие данные отсутствуют. На основании наших опытов мы можем сказать, что в кислой среде иодистый калий эту вторую реакцию затормаживает почти нацело, в то время как на первую не оказывает почти никакого действия. Именно присутствие иодистого калия на результаты титрования с нитропруссидом не влияет, за исключением только очень больших концентраций КJ. Что в отношении II фазы титрования имеется торможение реакции, а не изменение равновесия системы вследствие большого содержания HJ, показывает тот факт, что если оттитровать глютацион в отсутствии КJ до слабого окрашивания крахмала, дать раствору обесцветиться и затем прибавить КJ, то посинения не наблюдается, в то время как при предварительном прибавлении КJ получается резкое посинение уже при меньшем количестве иода. Для цистеина помимо этого опыта факт торможения, а не сдвига равновесия, ясно виден и из графика № 1, показывающего, что в присутствии значительных количеств иодистого калия реакция, хотя и очень медленно, все-таки идет в течение всего времени наблюдения (5 час.) и, судя по характеру кривой, далеко еще от состояния равновесия.

Возникает вопрос, насколько глубоки структурные изменения глютациона при окислении иодом. Для этого мы провели опыты с обратным восстановлением окисленного иодом глютациона.

Восстановление производилось водородом *in statu nascendi*. Предварительно нам нужно было выяснить срок, необходимый для макси-

мального восстановления в условиях нашего опыта. Для этого было взято 2 см³ раствора дисульфидной формы глутатиона, прибавлено 2 см³ 2-н Н₂SO₄, 6 см³ воды и несколько зернышек цинка. Через указанные сроки раствор отфильтровывался от цинка и титровался в одном случае по нитропруссиду, в другом случае по крахмалу. Результаты приведены в табл. 10, в которой показано влияние срока на полноту восстановления дисульфидной формы глутатиона.

ТАБЛИЦА 10.

Количество 0,01-н иода в см³.

Длительн. восстан.	Индикатор— нитропруссид-натрий	Индикатор— крахмал
1 час . . .	1,30	1,56
2 " . . .	1,50	1,72
3 " . . .	1,55	1,77
15 " . . .	—	1,53 ¹

На основании этого опыта мы остановились на 3-часовом промежутке. Был снова взят в тех же соотношениях раствор глутатиона и восстановлен в течение 3 часов. Раствор отфильтровывался и по прибавлении различных количеств иодистого калия и крахмала глутатион оттитровывался. После титрования к раствору прибавлялись снова уже 4 см³ 2-н Н₂SO₄ и цинк, и через 3 часа титрование повторялось. В табл. 11 показано влияние повторного окисления и восстановления на количество глутатиона.

ТАБЛИЦА 11.

Колич. 20% J	Количество 0,01-н иода	
	I восстан.	II восстан.
0	1,70	1,56
0,2	1,68	1,52
0,5	1,61	1,58
1,0	1,57	1,54
2,0	1,50	1,30

Опыт титрования с нитропруссидом в качестве индикатора показал подобные же соотношения. Таким образом, при восстановлении водородом *in statu nascendi* глутатион восстанавливается почти целиком. Это указывает на то, что при окислении глутатиона иодом глубоких структурных изменений, связанных с потерей сульфгидрильной группы, не происходит.

¹ Цинк растворился задолго до истечения указанного срока. Таким образом здесь по растворении цинка имело место медленное обратное окисление в дисульфидную форму.

Термостабильная окислительно-восстановительная система.

Работы Мейергофа (Meyerhof, 1923 г.), с одной стороны, и Гопкинса (1925 г.) и его школы, с другой, проливают некоторый свет на характер и условия каталитических окислительных процессов, стимулируемых глутатионом. Глутатион способен, в зависимости от реакции среды, стимулировать окисление то жирных кислот и масел, то белков.

В среде R_n 3—4 идет окисление исключительно жирных кислот и масел. Реакция имеет здесь характер каталитического переноса кислорода (Мейергоф, 1923 г., Гопкинс, 1925 г.). Концентрация восстановленного глутатиона здесь долго сохраняется. Имеется ясно выраженный латентный период перед выявлением стимулирующего действия на поглощение кислорода.

При нейтральной и слабощелочной реакции происходит окисление белков. Между группами серы белков ткани и SH-группой глутатиона имеется равновесие. Белки, не дающие нитропруссидной реакции, могут ее дать после соприкосновения с восстановленным глутатионом. Особенно активным оказывается мышечный остаток, получаемый по удалении экстрактивных веществ, отмыванием и извлечением липоидов спиртом и эфиром. Такой препарат не теряет способности поглощать кислород и после нагревания до кипения. Поэтому Гопкинс назвал эту окислительно-восстановительную систему термостабильной. Гопкинс привел ряд доказательств, что в этом случае имеется действительно восстановление, а не адсорбция SH-групп. Обратный такой восстановленный белок способен при прибавлении дисульфидной формы глутатиона переводить последнюю в восстановленную. SH-группы белков в отличие от SH-групп восстановленного глутатиона не окисляются непосредственно молекулярным кислородом. При этом, как показывают количественные соотношения, поглощается кислорода в несколько раз больше того количества кислорода, которое эквивалентно фиксированным SH-группам белка. Это окисление отличается от окисления жирных кислот по характеру реакции. В этом случае имеется не каталитический перенос кислорода, а окисление белка. Сущность этой окислительной реакции, по-видимому, заключается в переносе водорода (Гопкинс, 1925 г.), поэтому в течение реакции постепенно потребляются сульфгидрильные группы. Способность фиксированных SH-групп взаимодействовать с глутатионом обуславливает особенность поглощения кислорода системой, состоящей из белка (в частности препарат мышцы, освобожденный от липоидов) и глутатиона. В то время как один глутатион в

растворе при нейтральной и слабощелочной реакции легко окисляется молекулярным кислородом в дисульфидную форму и становится неактивным, система из белка и глутатиона остается долго активной. Это объясняется тем, что главный запас SH-групп находится в фиксированном состоянии, неуязвимом для молекулярного кислорода. В растворе же концентрация восстановленного глутатиона незначительна и окисление его поэтому замедляется. Тем не менее эта незначительная концентрация SH-групп в растворе достаточна для того, чтобы происходило поглощение кислорода белком.

Фиксированные SH-группы белка являются тем резервом, который пополняет убыль SH-групп постепенно окисляющегося глутатиона. И до тех пор, пока они не израсходованы, окисление белка продолжается, но если их регенерировать обработкой восстановленным глутатионом, то процесс снова идет не менее энергично. Таким образом, при повторных обработках восстановленным глутатионом 1 г мышечной ткани может поглотить более 2000 мм³ кислорода. Как показала работа Терлоу (Thurlow), при окислительных процессах, стимулируемых глутатионом, имеет место побочная реакция — образование перекиси водорода. Последняя, являясь сильным окислителем, может вызвать окисление и продуктов углеводного обмена. Таким образом роль глутатиона в окислительных процессах чрезвычайно многообразна.

В своих опытах мы попытались подойти к количественному определению SH-групп нерастворимого мышечного остатка.

Приготовление последнего производилось по Голкинсу. Мышцы лапок лягушек быстро замораживались, в замороженном виде тщательно измельчались и по измельчении промывались в цилиндре с притертой пробкой в большом количестве воды. Последняя оттеживалась через полотно. Промывание повторялось несколько раз до тех пор, пока промывные воды не переставали давать положительную нитропруссидную реакцию. Промывание следует вести быстро, иначе некоторая доля сульфгидрильных групп мышечного остатка в присутствии глутатиона окислится. По отмывании водой мышечная масса извлекалась в течение нескольких дней повторными порциями абсолютного спирта до тех пор, пока извлечения, в первоначальных порциях зеленоватые, не становились совершенно бесцветными. Вслед за этим мышечная масса извлекалась в течение 6 ч. в аппарате Сокслета свежее перегнанным над металлическим натрием и хлористым кальцием эфиром. Обычный эфир содержит вещества перекисного характера, которые окисляют SH-группы нерастворимого мышечного остатка. По извлечении эфира мышечный порошок растирался вновь в агатовой ступке. Получался белый, мелкий, легкий порошок, который и применялся для последующих опытов.

Проба с мышечным порошком показала, что в присутствии глутатиона он обладает восстанавливающим свойством. Опыты производились в тунберговских пробирках [Thunberg, 1929, Альгрен (Alhgren, 1925)]. В пробирки бралось 0,3 г сухого мышечного порошка, прибавлялся 1 см³ фосфатного буфера Р_н 7,8 и 1 см³ раствора глутатиона в дисульфидной форме (4—8 мг), 1 см³ воды и 1 см³ 0,2⁰/₁₀₀ раствора метиленовой сини. Разрежение производилось при помощи водоструйного насоса по предписаниям Тунберга. Пробирки ставились в термостат при 37° на 12 часов. В пробирках с глутатионом происходило обесцвечивание метиленовой сини, в контрольных же без глутатиона содержимое оставалось окрашенным. Наша окислительно-восстановительная система являлась активной. После этого мы перешли к количественному учету. В анаэробных условиях и в отсутствии другого водородного акцептора водород фиксированных сульфгидрильных групп белка переводит дисульфидную форму глутатиона в моносουλфидную. Количество последнего можно протитровать и таким образом определить число снятых или вернее закрытых SH-групп белка. Как указывает Гопкинс, чем больше взято дисульфидной формы глутатиона, тем более снимается водородных атомов с сульфгидрильных групп белка, т. е. имеется некоторое равновесие между SH-группами белка, SH-группами глутатиона и дисульфидной формой глутатиона, и это равновесие можно нарушить, если прибавить большее количество дисульфидной формы. Опыты, поставленные нами, иллюстрируют те же самые отношения. Опыты ставились таким образом. В пробирки Тунберга помещались: 0,3 г сухого мышечного препарата, 1 см³ фосфатного буфера Р_н = 7,8, 1—2 см³ раствора дисульфидной формы глутатиона, воды до 5 см³. Пробирки разрежались и оставлялись при комнатной температуре. Затем содержимое про-

ТАБЛИЦА 12.

Количество восстановленного глутатиона в течение 3 1/2 часов.
Мышечный препарат 0,3 г.

№ пробирок	Колич. прибавл. GS — SG в мг	Колич. 0,01-н иода, пош. на титр. в см ³	Колич. 0,01-н иода по вычете контроля
1	4	0,34	0,32
2	8	0,66	0,64
3	"	0,61	0,59
4	"	0,66	0,64
5	0	0,02	—
6	0	0,02	—

бирки осаждалось трихлоруксусной кислотой, осадок промывался 4% раствором трихлоруксусной кислоты, к фильтрату прибавлялся 1 см³ 20% KI и крахмал и моносулфидная форма оттитровывалась 0,01-н иодом. Результаты опытов приведены в табл. 12 и 13.

ТАБЛИЦА 13.

Количество восстановленного глутатиона в течение 12 часов.

Мышечный препарат 0,3 г.

№ про- бирок	Колич. прибавл. GS — SG в мг	Колич. 0,01-н иода, пош. на титр. в см ³	Колич. 0,01-н иода по вычете контроля
1	4	0,44	0,42
2	"	0,38	0,36
3	8	0,62	0,60
4	"	0,72	0,70
5	12	0,78	0,76
6	"	0,72	0,70
7	0	0,02	—
8	"	0,02	—

Полученные результаты свидетельствует о том, что чем больше концентрация глутатиона, тем большее количество его восстанавливается мышечным препаратом. Далее, даже при комнатной температуре срок наступления равновесия значительно меньше 12 час. Наконец, проделанная с мышечным остатком проба с нитропруссидом показала, что в мышечном препарате осталось еще значительное количество SH-групп.

Это поставило перед нами вопрос о возможности более полного количественного определения SH-групп мышечного остатка. Опыт нами был поставлен с новым мышечным препаратом следующим образом. Пробирки Тунберга заряжались подобным образом, как и в предыдущем опыте. Так как опыт был рассчитан на длительное время, то всюду был прибавлен в качестве антисептика тимол. Предварительные контрольные опыты показали, что тимол на ход реакции не влияет. В целях достижения наибольшего вакуума пробирки разрежались при помощи ртутного насоса. Разреженные пробирки помещались в эксикатор с хорошо притертой крышкой, и эксикатор также разрежался при помощи водоструйного насоса. По прошествии 12 часов пробирки вынимались, содержимое их переливалось в центрифужные пробирки и центрифугировалось. Центрифугат сливался декантацией. Мышечный препарат промывался так несколько раз. В соединенных центрифугатах осаждались трихлоруксусной кислотой перешедшие в раствор следы белков, к фильтрату прибавлялся 20% иодистый калий из расчета 1 см³ на 10 см³ жидкости и крахмал, и производилось титрование свободных сульфгидрильных групп. Мышечный же остаток опять переводился в пробирки Тунберга, туда прибавлялся глутатион и буфер и опыт с восстановлением глутатиона ставился вновь.

Результаты тройного повторения такого опыта приведены в табл. 14.

ТАБЛИЦА 14.

Количество восстановленного глутатиона при повторных соприкосновениях новых порций глутатиона с одним и тем же мышечным препаратом

№ пробирок	С о с т а в с и с т е м ы				Колич. 0,01-н иода, пошедшее при повторных титрованиях			
	Мышечн. препарат в г	GS—SG 1 см ³ —* 5 мг в см ³	Фосфат бу-фер Р _H =7,8 в см ³	Вода	I	II	III	Всего
1	0,2	1	3	1	0,38	0,21	0,24	0,83
2	"	"	"	"	0,34	0,25	0,16	0,75
3	"	"	"	"	0,28	0,24	0,12	0,64
4	"	"	"	"	0,32	0,24	0,12	0,68
5	"	"	"	"	0,40	0,24	0,14	0,78
6	"	"	0	4	0,56	0,14	0,16	0,86
7	"	"	"	"	0,36	0,19	0,09	0,64
8	"	"	"	"	0,38	0,16	0,10	0,64
9	"	0	3,0	2	0,01	0,01	0,01	0,03
10	0	1	3,0	1	0,01	0,01	0,01	0,30

Как показывает таблица, ход реакции далеко не удовлетворяет требованиям точных количественных методов. Но в такого рода опытах погрешности неизбежны, так как нельзя избежать в моменты зарядки пробирок и в моменты отмывания мышечного препарата соприкосновения с воздухом, который способен при помощи глутатиона окислять мышечный препарат.

Полной передачи лабильного водорода от мышечного препарата дисульфидной формы глутатиона достигнуть очень трудно. Троекратное длительное соприкосновение с новыми порциями глутатиона еще не удаляет весь водород сульфидных групп мышцы. Однако нитропруссидная реакция после этого выражена уже слабо. Повторный (4-й) опыт, приведенный с некоторыми из мышечных препаратов, дал такие результаты:

№ пробирок	0,01-н иод
3	0,08 см ³
5	0,08 "
6	0,06 "
7	0,06 "
8	0,06 "

Это показывает, что главная масса SH-группы мышечного препарата уничтожена.

При расчете полученных данных на серу получается, что в мышечном препарате имеется сульфгидрильной серы около 0,1%, т. е. около $\frac{1}{10}$ всей серы.

Описанные опыты представляют собою первую попытку количественного учета свободных SH-групп мышечных белков. Эта попытка

показывает, что приблизительный учет все-таки возможен, хотя и связан с большими методическими трудностями и возможностями погрешностей. В наших опытах мышечный препарат был обработан по Гопкинсу, а следовательно белки были денатурированы. Следующая задача, которая встает перед нами в качестве продолжения начатой работы, — это учесть количество SH-групп неденатурированных белков, в частности миозинов и миостроинов, и осветить ту роль, которую эти белки играют в окислительных процессах как участники разобранной каталитической системы.

Выводы.

1. Оригинальный метод Гопкинса дает препарат глутатиона, по количественному химическому составу несколько отличающийся от препарата, получаемого по методу Джонсона и Фэггтина.

2. Указанными методами можно с успехом изолировать глутатион и из 10 кг дрожжей.

3. Пивные дрожжи представляют неудовлетворительный материал для изолирования глутатиона.

4. При окислении цистеина и глутатиона иодом реакция не останавливается на дисульфидной форме этих соединений, а идет дальше.

5. Одновременное присутствие кислоты и иодистого калия тормозит ход последней реакции.

6. Точное иодометрическое титрование цистеина с крахмалом в качестве индикатора возможно только в стандартных условиях при известном содержании кислоты и иодистого калия.

7. Точное иодометрическое титрование глутатиона с крахмалом в качестве индикатора возможно только при достаточном содержании иодистого калия в присутствии кислоты.

8. Повторным соприкосновением в анаэробных условиях мышечного препарата с дисульфидной формой глутатиона можно удалить большую часть лабильного водорода SH-групп мышечного препарата.

9. Сера свободных сульфгидрильных групп мышечного препарата составляет значительную долю всей серы мышц.

Поступило в Редакцию

23 апреля 1930 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Arnold. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie, 70, 301, 1910 — 11.
2. Ahlgren. Skand. Arch. f. Physiol. Suppl. zu Bd. 47, 1925. — 3. Blanchetiere et Binet. C. R. Soc. Biol. 94, 494, 1926; 94, 1223, 1926. — 4. Blanchetiere et Melon. C. R. Soc. Biol. 97, 242, 1927; 97, 1231, 1927. — 5. Binet et Giroud. C. R. Soc. Biol. 98, 434, 1928. — 6. Brand a. Sandberg. Journ. of Biol. Chem. 70, 381, 1926. — 7. Harris. Journ. of Biol. Chem. 84, 296, 1929. — 8. Hoffman a. Gartner. Journ. of Amer. Chem. Soc. 45, 1033, 1923. — 9. Hopkins. Biochem. Journ. 19, 787, 1925; Journ. of Biol. Chem. 72, 185, 1927; Das Schwefel-System. Oppenheimer und Pinkussen; Die Methodik der Fermente III, 1144, 1929; Journ. of Biol. Chem. 84, 269, 1929. — 10. Hopkins a Dixon. Journ. of Biol. Chem. 54, 527, 1922. — 11. Hunter a. Eagles. Journ. of Biol. Chem. 72, 147, 1927; 72, 133, 1927; 72, 177, 1927. — 12. Johnson a. Voegtlin. Journ. of Biol. Chem. 75, 703, 1927. — 13. Kendall a. Mason. Amer. Journ. of Physiol. 90, 409, 1929. — 14. Klason u. Carlson. Ber. d. deutsch. Chem. Gesell. 39, 739, 1906. — 15. Meyerhof. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol. 199, 531, 1923. — 16. Pirie a. Pionhey. Journ. of Biol. Chem. 84, 321, 1929. — 17. Stewart a. Tunncliffe. Bioch. Journ. 19, 207, 1925. — 18. Szent. Györgyi. Bioch. Zeitschr. 157, 67, 1925. — 19. Thurlow. Bioch. Journ. 19, 175, 1925. — 20. Thunberg. Oppenheimer und Pinkussen. Die Methodik d. Ferment III, 1129, 1928. — 21. Tunncliffe. Bioch. Journ. 19, 197, 1925. — 22. Voegtlin a. Thompson. Journ. of Biol. Chem. 70, 794, 1926; 70, 801, 1926. — 23. Wladimirow. Bioch. Zeitschr. 1930.

GLUTATHION, METHODEN SEINER GEWINNUNG, SEINE EIGENSCHAFTEN, THERMOSTABILES OXYDIEREND-REDUZIERENDES SYSTEM.

Von *G. E. Wladimirow, M. J. Galwjaló* und *K. A. Makarowa*.

Aus dem Laboratorium für physiologische Chemie der Militär-medizinischen Akademie.
Vorstand: Prof. M. J. Galwjaló.

Es wurden von den Verfassern die Methoden der Glutathiongewinnung nach Hopkins und Johnson u. Voegtlin geprüft. Mit Hilfe der genannten Methoden kann Glutathion erfolgreich sogar aus 10 kg gepresster Hefe isoliert werden. Bierhefe ist ein unpassendes Material zur Gewinnung des Glutathions. Die Untersuchung der jodometrischen Titrierungsmethodik von Glutathion und Cystein hat erwiesen, dass bei Oxydation durch Jod der monosulfiden Formen wie Glutathion besonders aber Cystein, die Reaktion sich weiter entwickelt als es nach dem folgenden Schema angezeigt ist:



Bei jodometrischer Titrierung dieser Verbindungen (mit Stärke als Indikator) können vergleichbare Werte nur unter Standardbedingungen, bei bestimmtem Gehalt an Säure und Jodkalium erhalten werden. Der Versuch einer quantitativen Bestimmung der SH-Gruppen des thermostabilen Muskelpräparates hat gezeigt, dass der Schwefel der freien SH-Gruppen einen bedeutenden Teil der ganzen Schwefelmenge des Muskelpräparates bildet.

К УЧЕНИЮ О ДИСПНОЭ У ХОЛОДНОКРОВНЫХ.

ДЕЙСТВИЕ СИНИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ НА ДЫХАНИЕ ЛЯГУШКИ.

В. М. Карасик.

Из фармаколог. лабор. I Ленинградского медиц. ин-та. Завед. проф. А. А. Лихачев.

Синильная кислота вызывает у теплокровных столь характерную реакцию со стороны дыхания в виде одышки, что первый период отравления получил здесь название диспноэтического.

Иначе обстоит вопрос о действии этого яда у лягушки. Помимо малой изученности фармакологии дыхания мы здесь сталкиваемся с тем, что ряд авторов вовсе отрицает возможность у амфибий диспноэтических явлений (т. е. увеличения легочного газообмена в условиях асфиксии). В связи с этим явлением необходимо предпослать к моей работе хотя бы короткое введение в эту последнюю проблему.

При изучении дыхания лягушки следует считаться с тем, что у нее имеется два рода дыхательных движений. В обоих дыхательных движениях большую роль играет нижнечелюстная мышца, образующая дно полости рта. Сокращение ее ведет к уменьшению размеров полости, а расслабление — к увеличению последней. Один род дыхательных движений происходит при открытых ноздрях и закрытой голосовой щели и ведет к вентиляции лишь рото-глоточной полости. Это орофарингеальное дыхание, при котором, как предполагается рядом исследователей, газообмен происходит через слизистую. Эти движения ранее многими исследователями не считались настоящими дыхательными движениями [Введенский, Лангендорф (Langendorff), Соколов и Люксингер (Sokoloff u. Luchsinger)].

Так как мне не удалось найти в русской литературе терминов, соответствующих *Oscillationen*, *Kehloscillationen*, *les oscillations*, *Kehl-atembewegungen*, то я называю их орофарингеальными (или ротоглоточными) — термином, совпадающим с обозначением: *oropharyngeale Atmung*, *Mundhöleatmung*, *respiration buccopharyngienne*, *throat respiration*.

Прямого доказательства существования орофарингеального газообмена пока что не дано. Недостаточность экспериментальных данных

Маркачи (Marcacci) из двух опытов, в которых у лягушек были удалены легкие и затомпонирована ротовая полость и которые окончились смертью животных, заключившего, что смерть последовала от задушения (а не от причиненной травмы) и что ротоглоточный газообмен имеет большее значение, чем кожный, с ясностью показана Винтерштейном (Winterstein) и Крогом (Krogh). Косвенные доказательства, собранные Винтерштейном и Бабаком (Babak), основываются на том, что слизистая задней части ротоглоточной полости снабжается от ветвей кожной артерии, причем васкуляризуется аналогично кожной поверхности, так что подэпителиальное сосудистое сплетение проникает даже между эпителиальными клетками; далее на том, что слизистая эта снабжается от ветвей кожной артерии и т. д.

Другой род дыхательных движений сочетается с закрытием ноздрей и открытием голосовой щели; при этом сначала происходит выход воздуха, имеющегося в легких, в ротоглоточную полость и смешивание его с находящимся в последней свежим воздухом; вслед за этим происходит быстрое и сильное сокращение нижнечелюстной мышцы, вгоняющей эту смесь в легкое.

По Введенскому дыхание лягушки в норме является периодическим в смысле смены трех типов легочного дыхания (орофарингеальные движения Введенский, как это было уже упомянуто, не признавал за настоящие дыхательные движения): 1) нагнетающих движений, при которых легкие постепенно наполняются воздухом (по Кноллю (Knoll) они называются раздувающими). За группой этих движений следует дыхательная пауза; 2) опорожняющих движений, при которых легкие спадаются; 2) вентилирующих движений, при которых вдыхательные и выдыхательные движения равны по силе и при которых объем легких остается постоянным. После них следует опять группа нагнетающих движений и т. д.

Каждый такой большой период (не смешивать его с малыми периодами, которые состоят из групп, идущих под ряд нагнетающих или опорожняющих движений) при „спокойном“ дыхании лягушки длится по Введенскому 2—3 минуты, а при возбужденном дыхании гораздо короче. При „слабом“ дыхании длительность периода гораздо продолжительнее, так как в этом случае в течение многих минут могут иметь место лишь орофарингеальные движения.

Последующими авторами [Кноль, Бабак, Шеррингтон (Scherrington)] неоднократно отмечалось, что периоды Введенского в норме отсутствуют и наблюдаются лишь у возбужденного животного. Карлсон и Люкгардт (Carlson и Luckhardt) в недавней работе сближают дыхание лягушки с Чейн-Стоксовым, причем помещенные ими кимографические кривые дают картину дыхания, состоящего

сплошь из „малых периодов“ Введенского. По Бабаку нормальное дыхание лягушки состоит главным образом из орофарингеальных движений с редкими отдельными легочными дыхательными движениями, которые составляют всего 2—10% всех дыхательных движений. Следует отметить, что ряд авторов [Гейнеманн (Heinemann), Бабак, Виллем (Willem)] считают, что каждый из двух названных видов дыхательных движений имеет свой дыхательный центр.

В ряде экспериментальных работ, посвященных вопросу о диспноэ у лягушки, наиболее обстоятельной является работа Бабака и это особенно потому, что в ней, впервые в истории вопроса, учитывается наличие у лягушки двух типов дыхания.

До Бабака изучали возможность возбуждения дыхательного центра лягушки в условиях асфиксии: Виттих (Wittich) (помещение в атмосферу CO_2 , удаление легких, перевязка легочных сосудов), Обер (Aubert) (помещение в анаэробные условия), Винтерштейн (помещение в атмосферу с повышенным содержанием CO_2) и др. Все эти авторы пришли к выводу, что у лягушки имеется лишь рефлекторная, но не гуморальная регуляция дыхательных движений. Того же мнения держится ряд авторов, изучавших рефлекторную регуляцию дыхательных движений у лягушки [Бете (Bethe), Бальони (Baglioni), Николаидес (Nicolaides)].

Другая часть исследователей пришла к положительным выводам: Розенталь (Rosenthal) (помещение животного в атмосферу водорода), Куврер (Couvreur) (помещение в атмосферу CO_2), Робертсон (Robertson) (нанесение на обнаженный продолговатый мозг кислот и щелочей).

Последний автор, не различая орофарингеальных и легочных дыхательных движений, отмечает, однако, более поверхностные (соответствующие очевидно первым) и более глубокие (соответствующие очевидно вторым). Окисляющие агенты в его опытах (серная кислота, перекись водорода и др.) вызывали учащение, а редуцирующие (формальдегид, синильная кислота и др.) — замедление дыхательных движений.

Неясность результатов этих исследователей главным образом зависела от того, что суждение о диспноэ создавалось у авторов лишь по изменению частоты дыхательных движений, а не по изменению их типа, а также в связи с наличием или отсутствием при экспериментировании неучитываемых рефлекторных воздействий на дыхательный центр.

Бабак, помещая лягушек в атмосферу водорода, наблюдал (по подсчету на глаз) учащение (в одном из приведенных опытов в пять раз) легочных дыхательных движений и постепенное исчезновение орофарингеальных. Таким образом вместо нормальных 2—10% легочные дыхательные движения составляли 100% всех дыхательных движений. При этом они обнаруживали картину периодического ды-

хания, в котором отдельные группы раздувающих легочных дыхательных движений разделялись друг от друга некоторыми промежутками времени, во время которых легкие оказывались в раздутом состоянии. При дальнейшем течении опыта эти движения постепенно уменьшались в числе до полного паралича дыхания. Вслед за возвращением в аэробные условия животное, пройдя через фазу непрерывного легочного дыхания, постепенно переходило к нормальному типу, в котором имеет место преобладание оро-фарингеальных дыхательных движений над легочными. Таким образом кислородное голодание вызывало у лягушек легочное полипноэ, resp. диспноэ, которое выражалось как в виде периодического легочного дыхания с раздуванием легких, так и в виде непрерывного легочного дыхания. Бабаком подчеркивается, что первый тип диспноэ особенно благоприятствует увеличению легочного газообмена, тогда как при втором типе это увеличение проблематично в связи с тем, что при сплошном (resp. „вентилирующем“) легочном дыхании происходит лишь перекачивание одного и того же объема воздуха из ротоглоточной полости в легкие и обратно. Бабак склонен, однако, предполагать, что и тут возможно некоторое обновление воздуха благодаря неполному смыканию рта.

Бабак со своими сотрудниками [Гепнер (Hepner), Дизек (Dysêk)] наблюдал диспноэ у лягушки не только в анаэробных условиях, но также в условиях остановки кровообращения, в условиях нагревания животных и, наконец, при отравлении их окисью углерода и солью Шлиппе.

Бабак указывает, что отрицательные данные, полученные многими авторами, работавшими до него, объясняются тем, что они не различали обоих родов дыхательных движений и, подсчитывая общее число их, получали при помещении животных в анаэробные условия постепенное уменьшение общего числа дыхательных движений, почему и пришли к отрицательным выводам относительно существования диспноэ у лягушки.

Бабаком произведены исследования и над дыханием головастики (с кимографической записью), у которых он, меняя в среде содержание кислорода, наблюдал явления апноэ, эйпноэ и диспноэ. Возбуждающее влияние на дыхание головастика углекислоты ему установить не удалось.

Благодаря работам Бабака и его сотрудников, сделалась ясной диспноэтическая природа тех изменений дыхания, которые задолго до него были описаны у лягушки Соколовым и Люксингером под именем Чейн-Стоксова феномена и Лангендорфом под именем периодического дыхания, а после него вновь описаны Вернером под названием „интермитирующего апноэ“ и Н. А. Поповым, срав-

нившим их также с Чейн-Стоксовым дыханием (последним двум авторам работы их предшественников остались неизвестными и диспноэтическая природа наблюдавшихся ими изменений дыхания также не была учтена как и первыми исследователями).

При некоторых разногласиях в деталях описания „периодического дыхания“, главным образом связанных с недостаточным различением некоторыми авторами (Соколов и Люксингер, Лангендорф, Попов) легочных и оро-фарингеальных движений, наиболее важным фактом, общим для всех исследований, является то, что в разнообразных экспериментальных условиях вызывания „периодики“ эти условия должны были вести к кислородному голоданию животного. Ниже мною перечисляются эти условия:

1) помещение животного в среду водорода (Бабака); 2) перегревание (Бабака); 3) нарушение аортального кровообращения наложением клемм или лигатуры на аорту (Соколов и Люксингер, Лангендорф, Бабака); 4) нарушение легочного кровообращения наложением лигатур на легочные артерии (Н. А. Попов); 5) обескровливание животного (Лангендорф); 6) нарушение кровообращения сердечными ядами: мускарином, дигиталином (Лангендорф); строфантином (Вернер), солью Шлиппе (Бабака);¹ 7) отравление кровяными ядами — окисью углерода (Бабака и Гепнер).

Несмотря на существование глубоко продуманной и детально разработанной работы Бабака в последней сводке данных по дыханию амфибий, принадлежащей Бете, вопрос о наличии диспноэ у лягушки не считается достаточно выясненным и самая возможность гуморального возбуждения дыхательного центра амфибий ставится под сомнение.

Специально же по вопросу о том, что диспноэтические явления обнаружены Бабаком со стороны легочного дыхания, тогда как оро-фарингеальное претерпевает при тех же условиях угнетение своей деятельности, Бете замечает: „Это антагонистичное влияние на два процесса, которые должны служить одной цели, имеет само по себе нечто полное противоречия, так что и здесь необходимы дальнейшие разъяснения“ (34 стр.).

В изложении литературы вопроса должна быть названа также работа Н. А. Попова и Л. Б. Вагнера. Пропуская через изолированную голову лягушки насыщенный углекислотой рингеровский раствор, авторы наблюдали возобновление исчезнувших перед тем дыхательных движений. Эти данные, по заключению авторов, „склоняют

¹ Сам Бабака считает этот последний яд (тиосурьмянонатриевая соль) кровяным, образующим прочное соединение с гемоглобином. Однако по фармакологическим данным правильнее отнести его к ядам, парализующим сердце [ср. Виланд и Беренс (Wieland u. Behrens)].

к утверждению, что углекислота влияет на дыхательный центр не только млекопитающих и птиц, но и амфибий (лягушек)".

Таково современное положение вопроса о диспноэ у лягушки. Переходя к вопросу о влиянии HCN на дыхание этих животных, следует отметить, что сколько-нибудь подробные указания на эту тему имеются лишь в старой литературе, а именно в работе известного физиолога В. Прейера (Preyer): „Опыты показывают, что у лягушек, так же как у теплокровных, частота дыхания под влиянием синильной кислоты быстро и значительно падает. Дыхательные движения делаются глубже, вдыхания длиннее, дыхание чрезвычайно затрудняется и через некоторое время останавливается“.

Весьма демонстративно подтверждает эти строки опыт 31-й, в котором частота дыхания в 51—63 дыхательные движения в $\frac{1}{2}$ минуты немедленно после начала отравления падает до 19 дыхательных движений в $\frac{1}{2}$ минуты, причем сейчас же в протоколе опыта появляется характеристика их как „очень глубоких дыхательных движений“.

Можно предполагать, что наблюдавшееся Прейером изменение дыхания было того же типа, что описанное Бабаком: падение частоты дыхания происходило за счет исчезновения орофарингеальных движений, а углубление дыхания — в виду появления в большем количестве легочных дыхательных движений.

Краткие сведения по вопросу о действии HCN на дыхание лягушки имеются в работе Донтаса (Dontas), который отмечает, что почти непосредственно после введения относительно большой дозы (0,01 NaCN) дыхание делается неравномерным, через несколько минут частота дыхания замедляется и появляются паузы, увеличивающиеся в длине.

Неясность в описании изменений дыхания у Прейера и Донтаса очевидно связана с тем, что им был неизвестен дыхательный механизм у лягушек.

Наконец, Робертсон (Robertson) при нанесении на продолговатый мозг лягушки 1% синильной кислоты (чрезвычайно высокая концентрация) наблюдал быструю остановку дыхания.

Этим исчерпываются известные мне литературные данные.

В одной из своих предыдущих работ по фармакологии HCN у холоднокровных (лягушек) мне пришлось наблюдать в качестве постоянного симптома изменение дыхания, наступавшее чрезвычайно быстро после введения яда и выражавшееся в учащении и усилении легочных дыхательных движений. Эта реакция со стороны дыхания наблюдалась как в серии опытов с сохраненным легочным газообменом, так и в той серии, в которой он исключался наложением лигатур на корни легких.

В целях специальной проверки своего наблюдения в условиях графической регистрации и была мною предпринята настоящая работа.

МЕТОДИКА.

По мнению Франка (François Franck), поддерживаемому Бабаком, исследование дыхательных движений у лягушки является по сравнению с другими животными особенно трудным. Не говоря уже о весьма сложных отношениях в механизме дыхательных движений, приведших Франка к его выводу при изучении проблемы диспноэ у лягушки следует считаться с тем обстоятельством, что самые разнообразные рефлекторные влияния могут резко изменять как ритм, так, главное, тип дыхательных движений, значительно увеличивая число легочных дыхательных движений вплоть до замены сплошного ротоглоточного дыхания на сплошное же легочное (Бабак).

Эти условия побудили меня с одной стороны по возможности использовать различные методы графической регистрации, а с другой — предпринять возможные меры к устранению рефлекторной реакции со стороны дыхания.

Опыты производились в течение 1926 — 29 гг. на зимующих *Rana temporaria* (самцах). В течение опыта животное привязывалось к пробковой доске, причем запись начиналась спустя 15 — 45' после установки системы записи (дабы животное успокоилось). В некоторых случаях (при методике Мартина (Martin) и оригинальной методике (о которой см. ниже) лягушка оставалась непривязанной, цианиды (NaCN и реже KCN) вводились в 0,1 — 0,005% водных растворах под кожу внутренней поверхности бедра.

В целях устранения сомнения в том, что реакция со стороны дыхания появляется в результате рефлекторного раздражения (укол, химическое раздражение), мною предпринимались следующие предосторожности: 1) яд вводился не под кожу, а в обнаженную заранее брюшную полость; 2) производилась заблаговременно перерезка седалищного сплетения той лапки, под кожу которой вводился яд; 3) в качестве контроля вводился под кожу физиологический раствор. Сюда же следует отнести: 4) введение цианидов на фоне уретанового наркоза (3 — 4 мг уретана на 1 г веса лягушки).

В целях графической регистрации дыхания мною было использовано четыре метода:

1. Запись по Николаидес: серфинкой захватывалась кожа подбородочной области или волокна нижнечелюстной мышцы; серфинка при помощи нитки соединялась с Энгельмановским рычажком. По этой методике работал также Вернер (Werner), используя фотографическую регистрацию движений рычажка. Не будучи знаком с работой Николаидес, описал ту же методику Михайловский. Мною часто употреблялась вместо серфинки крючкообразная игла (шип) репейника, причем захватывание кожи происходило после легкого надреза в толще ее. Опытов с этой методикой поставлено 64.

2. Запись колебаний давления в ротоглоточной полости: в последнюю вводилась игла от шприца „Record“, причем острие иглы после прободения дна полости рта выводилось наружу. Для того чтобы головка иглы свободно помещалась в полости рта, у нее предварительно щипцами откусывалась шейка (неровная поверхность сглаживалась напильником). Выведенное наружу острие иглы вкалывалось в просвет резиновой трубочки, с одного конца наглухо перевязанной, а другим концом соединявшейся с Мареевской капсулой. Позднее мне пришлось узнать, что до меня была сделана попытка аналогичной записи Куврером, который использовал в этих целях троакар. Однако попытка эта оказалась неудачной, как верно свидетельствует о том Виллем: „Mais le but de graphique publié, le seul qui comporte la bibliographie n'est guère utilisable“.

С этой методикой я получил очень хорошую запись.

Следует отметить, что в одних опытах игла вкалывалась через свободный край языка и он стало быть не мог являться помехой (т. е. не мог закрывать отверстие иглы), а в других в заднюю часть дна полости рта, т. е. сзади свободного края языка. Опытов с этой оригинальной методикой было поставлено 33.

3. Кроме этого мною было поставлено несколько (5) опытов по Мартину (Martin): короткое плечо пишущего рычажка подводилось под подбородочную область лягушки, благодаря чему рычажок повторял все движения последней. Методикой Мартина пользовались Введенский, Лангендорф, Шеррингтон. Не будучи знаком с этими работами, описал ее как оригинальную Попов.

4. Запись колебания давления в полости легочного мешка [Бер (P. Bert), Бурдон-Сандерсон (Bourdon-Sanderson), Гр. Броун (Gr. Brown), Виллем (Willem)] при помощи введения канюли в разрез легкого с последующим соединением канюли с Мареевской капсулой.

Судя по описанию метода у двух последних авторов, наиболее неблагоприятным моментом методики является закупорка канюли изливающейся кровью. Гр. Броун должен был ввести в установку усложнение, дающее возможность отсасывать попадающую в канюлю кровь; Виллем советует как можно быстрее вводить канюлю в разрез, дабы избежать закупорки. В своих опытах я получил хорошие методические результаты, когда на время введения канюли стал накладывать зажим на аорту соответствующей стороны. Считаю нелишним отметить, что наличие в легких глист (частое заражение легких) может очень неблагоприятно отразиться на записи. Указанная мною методическая деталь (временный зажим) дает возможность и в этом случае не потерять опыта, сделать достаточно широкий разрез и извлечь глист. Опытов с этой методикой было поставлено 19.

Помимо кимографической записи дыхательных движений мною использован также

5. Метод регистрации легочной вентиляции (4 опыта), который состоял в том, что резиновая трубка, соединенная с введенной в легкое канюлей, подводилась к газоприемнику, которым являлась мелкоградуированная бюретка.

Таким образом легочный газообмен у животного мог происходить лишь через одно легкое, воздух же, попадавший в другое легкое, уходил в газоприемник: стеклянный, коленом изогнутый наконечник резиновой трубки, подводившейся в газоприемник, неизбежно заполнялся несколько водой, что составляло известное сопротивление для дыхательных движений, нагнетающих в легкое воздух. Об этом можно было судить по тому, что не каждое такое движение сопровождалось появлением пузырьков воздуха, иногда оно вело лишь к колебанию столба жидкости в стеклянном колене. Сопротивление это преодолевалось либо сильным одиночным, либо чаще всего группой раздувающих легкое дыхательных движений. Во время малых изменений давления в легком, синхроничных осцилляторным движениям (см. ниже), столб жидкости в трубке оставался неподвижным.

Сколько мне известно из литературы, этот метод на холоднокровных применен мною впервые. Посреди других преимуществ он дает возможность весьма наглядно изобразить картину изменений дыхания, а в особенности выяснить колебания в величине легочной вентиляции.

В большинстве опытов, поставленных на 125 животных, реакция на яд испытывалась повторно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ.¹

При регистрации дыхательных движений у фиксированной лягушки мною обычно наблюдались три типа дыхания, причем в разных опытах доминировал один из них: 1) сплошной орофарингеальный ритм, 2) смешанный ритм, 3) сплошной легочный (вентилирующий) ритм. Последний тип, а равно те варианты второго типа, в котором легочные дыхательные движения довольно часты, должны считаться выражением возбужденного состояния дыхательного центра.

Реакция со стороны дыхания на введение уже малых доз синильной кислоты состоит в появлении чередующихся друг за другом раздувающих легкие дыхательных движений. Каждая такая группа состоит из постепенно возрастающих по силе движений, дающих картину лестницеобразного подъема. При достижении ими максимума обычно происходит еще одно или несколько движений одной высоты и затем группа обрывается на одном из таких максимальных дыхательных движений. Перед самым последним, или реже между последними движениями, встречаются короткие паузы. Легочные дыхательные движения в группе гораздо более мощны чем в норме, если в последней они были зарегистрированы. Во время таких все усиливающихся легочных дыхательных движений происходит быстрое наполнение легких воздухом, что легко констатировать уже на-глаз по раздуванию боков животного, а при регистрации давления в легочном мешке это констатируется по быстрому подъему давления, причем здесь обращает на себя внимание то обстоятельство, что с каждым новым нагнетанием прирост давления оказывается все большим и большим.

Вслед за наполнением легких воздухом наступает более или менее длительная дыхательная пауза, во время которой легкие продолжают оставаться наполненными воздухом. Через некоторое время происходит опорожнение легких и тотчас за этим появляется новая группа раздувающих легкие движений, за ними снова пауза и т. д. (см. рис. 1). Эти периодически появляющиеся группы раздувающих легочные мешки движений и являются наиболее характерным признаком реакции и как раз им я считаю нужным присвоить название периодов. Подобное обозначение оправдывается тем, что при наиболее резко выраженной реакции (при средних и больших дозах) дыхательные движения состоят почти исключительно из раздувающих легочных дыхательных движений с небольшим лишь числом опорожняющих. В этом использовании термина „период“ имеется отличие от его использования Лангендорфом, который разумел под ним

¹ Основные факты, здесь излагаемые, сообщены на III Всесоюзном съезде физиологов 30 мая 1928 г.

(как и Соколов и Люксингер под именем группы) все дыхательные движения, появляющиеся между паузами, без различия роли их в легочном газообмене.

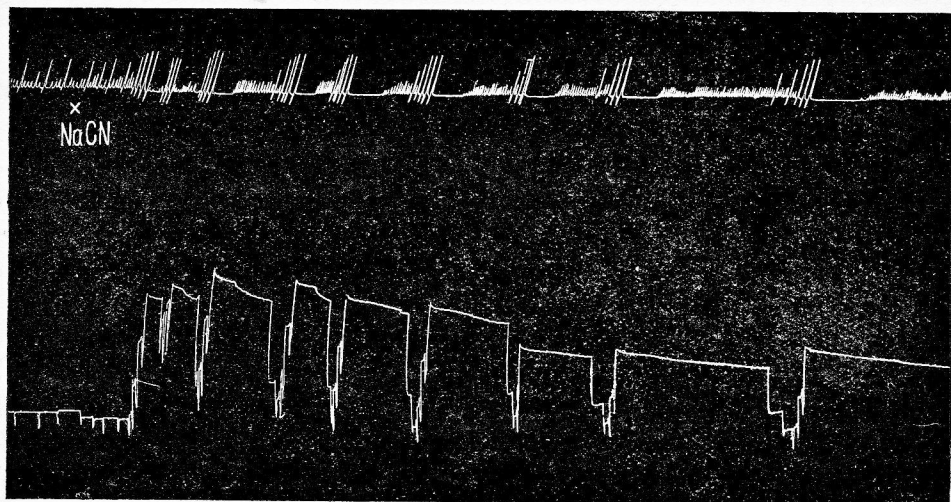


Рис. 1. Опыт 17, IV сер., ♀, 32 г. Вверху: запись движений дна полости рта по Николаидес; внизу запись колебаний давления в легочном мешке. Запись на протяжении 5 минут. В начале кривой смешанный ритм, в котором орофарингеальные движения чередуются с вентилирующими легочными. Тотчас после введения в полость обнаженного брюха 25 *мм* NaCN (0,78 *мм* на 1 г веса животного) (на рисунке обозначено крестом) наступает „периодика“ в виде девяти периодов (и двух „отставленных“ не попавших на рисунок). Периоды состоят из 3—4 раздувающих движений, вслед за которыми наступает полная дыхательная пауза. За последней следует орофарингеальный ритм, затем опорожнение легких в два-три приема и новое их раздувание. Пауза в легочном дыхании, как и в предшествующей норме, наступает в стадии инспирации. На нижней кривой наблюдаются малые колебания давления, особенно заметные при вздутии легких. Они имеются и во время полной дыхательной паузы и синхроничны с сердечными сокращениями. При исчезновении реакции появляется орофарингеальный ритм.

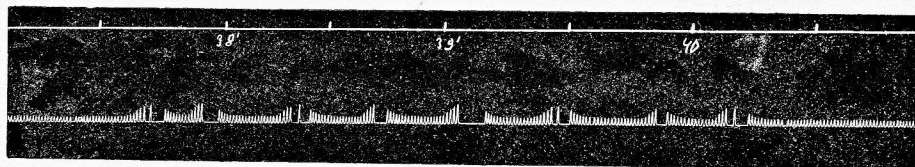


Рис. 2. Опыт 26, II сер., ♂, 27,5 г. Запись давления в полости рта (оригин. метод). На фоне вентилирующего легочного дыхания в 36' 45" вводится 0,36 *мм* NaCN на 1 г веса лягушки. Реакция выражается в восьми периодах, состоящих из 4—5 движений, дающих картину лестницеобразного подъема. Первый период возникает лишь через минуту после введения яда; последнее из входящих в него раздувающих движений является несколько отставленным. То же имеет место в 5-м, 6-м и 8-м периодах. После каждого периода наступает пауза, во время которой легкие остаются раздутыми воздухом. После паузы появляются 3—4 опорожняющих движения, дающих картину лестницеобразного спуска, и вслед за ними вплоть до нового периода имеет место вентилирующее движение. По окончании реакции дыхание возвращается к прежнему типу.

Возвращаясь к описанию реакции, вызванной малыми дозами яда, я считаю нужным отметить, что при всей ее характерности она имеет некоторые особенности, которые, как это обычно устанавливается, зависят от того, на фоне какого из трех типов дыхания вводится яд.

В тех случаях, когда яд вводится на фоне орофарингеального или смешанного ритма, вслед за обязательно наступающей после раздувания легких полной дыхательной паузой появляется большее или меньшее число орофарингеальных движений (или движений смешанного ритма), затем происходит быстрое, в один-два приема, опорожнение легких, а за ним сейчас же происходит новое их раздувание, после него опять пауза и т. д. (см. рис. 1).

В случае введения яда на фоне сплошного легочного ритма вслед за раздуванием легких и полной дыхательной паузой наступает опорожнение легких, которое здесь обычно происходит в виде целой серии движений. Так как каждое последующее движение меньше предыдущего, то группа опорожняющих движений дает картину лестницеобразного спуска. Вслед за ним появляется большее или меньшее число движений обычного легочного ритма (вентилирующего), затем снова раздувание легких, лестницеобразный подъем, пауза и т. д. (см. рис. 2).

Такова картина изменений дыхания, наступающая уже при введении малых доз яда, лежащих в пределах от 0,3—1 тысячных миллиграмма (0,3—1 *мг*) NaCN на 1 г веса животного. Реакция здесь в зависимости от дозы длится от 3—10 минут и выражается в 4—10 периодах; кончается она обычно столь же внезапно, как и началась, причем обычно происходит возвращение к тому типу дыхания, который имел место до введения яда.

Таким образом состояние дыхательной иннервации, в котором животное подверглось действию яда, сказывается и на самой реакции, а равно имеет тенденцию восстанавливаться после того как реакция закончилась.

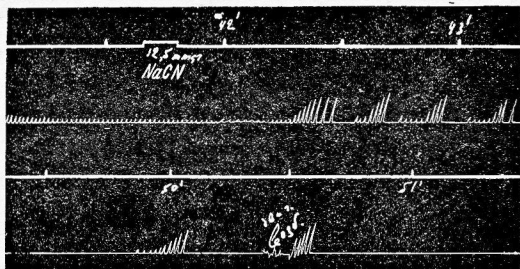


Рис. 3. Опыт 25, II сер., ♂, 16 г. Запись давления в полости рта (оригин. метод.); яд вводится под кожу деиннервированной лапки (перерезка седалищного сплетения). После введения 12,5 *мг* NaCN на 1 г веса животного орофарингеальный ритм сменяется „периодикой“. В каждом периоде за исключением первого насчитывается 4—5 раздувающих легочных движений, которым предшествует несколько орофарингеальных. По мере развития реакции имеет место удлинение пауз, во время которых легкие остаются вздутыми, и уменьшение числа орофарингеальных движений, предваряющих период. Между 42' 30" имется 7 периодов; между 49' 30" — 51' 30" 2 периода. Двигательное возбуждение (50' 30") сопровождается разеванием рта.

При средних дозах яда, лежащих между 1 — 10 *ммг* NaCN на 1 г веса животного, реакция, быстро пройдя фазу, соответствующую той, которая свойственна малым дозам, дает картину „периодики“, в которой имеются почти лишь одни раздувающие легкие движения (число опорожняющих движений с развитием реакции быстро уменьшается) с все удлиняющимися полными дыхательными паузами между ними. Восстановление нормы при средних дозах оказывается более замедленным и характеризуется появлением перед легочными периодами того типа дыхательных движений, которые имели место до введения яда. Увеличиваясь в числе, они постепенно как бы заполняют паузы между периодами. Иногда, однако, и здесь происходит резкий внезапный переход от „периодики“ к норме. Длительность реакции при средних дозах возрастает до 15—40 минут и более.

При больших дозах яда (примерно от 10 *ммг* NaCN на 1 г веса животного) паузы между отдельными периодами делаются все более длинными, а число движений в периоде уменьшается до 2—3. Здесь нередко наблюдается, что перед каждым периодом наступает короткое двигательное возбуждение животного и раззевание рта (рис. 3). Даже при очень значительных дозах яда, приближающихся к смертельным (лежащим около 60 *ммг* NaCN на 1 г веса животного), в стадии почти полного двигательного паралича можно констатировать редкие, правда, движения дна полости рта, а рефлекторные раздражения могут вызвать здесь появление группы дыхательных движений. Легочные мешки при средних и больших дозах яда оказываются подолгу раздутыми, на что следует обратить особенное внимание, так как в связи с этим пауза в дыхательных движениях не может считаться паузой в легочном газообмене. То обстоятельство, что в последнем периоде отравления синильной кислотой легкие оказываются раздутыми, давно отмечено Пре́йе ром, а в новейшее время использовано Вертгеймером (Wertheimer), который при помощи достаточных доз (1 *см*³ 1/200 п KCN) вызывал это вздутие для наблюдения за легочным кровообращением.

Описание наблюдавшейся мною под влиянием синильной кислоты периодики следует дополнить некоторыми характерными деталями. Так, обращает на себя внимание то обстоятельство, что при отравлении небольшими дозами число дыхательных движений в периоде является для каждого опыта довольно постоянным для всего времени реакции, равно как довольно постоянным является и время, протекающее между двумя периодами. Начало реакции, особенно в том случае, если яд был введен на фоне орофарингеального или смешанного ритма, характеризуется нередко тем, что перед периодом возникает большее или меньшее число вентилирующих легочных движений. Следует также отметить, что даже в том случае, если яд вводится

на фоне дыхания, нарушаемого частым двигательным возбуждением животного, реакция отличается своей строгой закономерностью: беспокойно ведущее себя животное успокаивается и все его движения состоят исключительно из дыхательных. Только в начале реакции, т. е. перед первым периодом часто бывает общее двигательное возбуждение, значительно реже оно наступает перед последующими и никогда почти оно не наблюдалось мной в промежутке между периодами и во время самого периода.

В некоторых опытах мною и в норме наблюдались наступающие время от времени группы раздувающих и опорожняющих легкие движений. Этот фон мало пригоден для изучения действия яда, однако и здесь реакция на яд отличается присущей ей закономерностью периодики, отличающей ее от тех периодов, которые имели место до введения яда.

Наконец, следует отметить одну важную особенность средних и больших доз. Несмотря на то, что чрезвычайно характерным для реакции, протекающей на фоне орофарингеального или смешанного ритма, является резкое уменьшение или даже исчезновение орофарингеальных движений, при введении этих доз яда на фоне сплошного легочного ритма иногда констатируется появление этих движений, до того в течение долгого времени отсутствовавших (рис. 4).

Интересный вариант реакции может иметь место при введении синильной кислоты на фоне уретанового наркоза. Я прибегнул к нему благодаря указанию Вернера (Werner), что в уретановом наркозе постепенно исчезают легочные дыхательные движения и вся картина дыхания складывается из орофарингеальных движений (под влиянием хлорал-гидрата Вернер наблюдал наоборот легочное дыхание с полным отсутствием орофарингеального).

Однако из моих опытов следует, что в глубоком уретановом наркозе имеет место часто не орофарингеальный ритм, но сплошной легочный, состоящий из очень ослабленных в силе легочных дыхательных движений, которые перед полной остановкой дыхания делаются к тому же несколько более отставленными друг от друга. Легочные мешки у такого животного оказываются сильно вздутыми (то

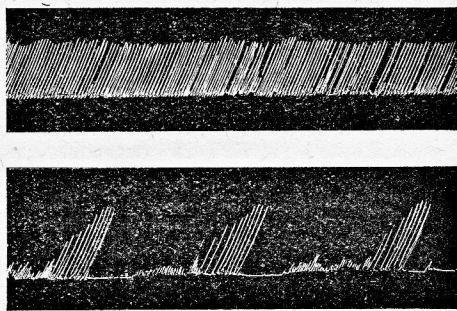


Рис. 4 Опыт 52, 1 сер. Запись по Николандес. Вверху — до введения яда (сплошной легочный ритм), внизу через 8 мин. после введения 5 мг NaCN на 1 г веса животного: периодика с орофарингеальными движениями перед каждым периодом.

же наблюдалось при различных наркотиках Вертгеймером). На фоне уретанового наркоза описываемая реакция на HCN протекает чрезвычайно наглядно, ведя к появлению типичной периодики; однако в более глубоком наркозе типичные для реакции паузы между перио-

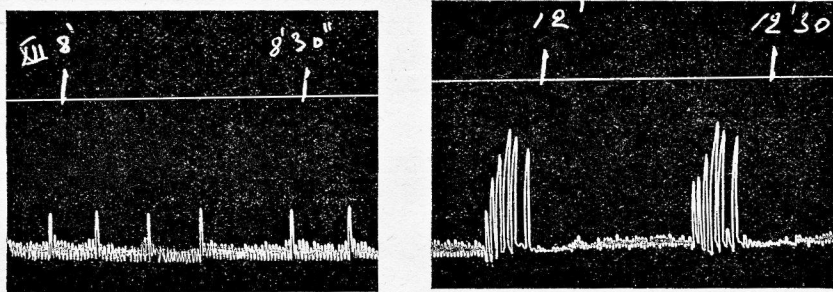


Рис. 5. Опыт 24, I сер., ♂, 29 г. Запись по Николаидес. XIh 8' Urethani 3,1 мг/1 г в. XIh 25' остановка дыхания. Около XIIh возобновление дыхательных движений. XIIh 9'30'' 2,7 мг NaCN/1 г веса. На фоне уретанового наркоза синильная кислота вызывает периодику, без пауз в дыхательных движениях после периодов. Между XIIh 10' — XIIh 11'30'' четыре периода. На кривой изображены 5 и 6-й периоды.

дически наступающими раздувающими легкие движениями отсутствуют (см. рис. 5) или даже реакция состоит из смены сплошного, но ослабленного легочного ритма, или сплошного орофарингеального на

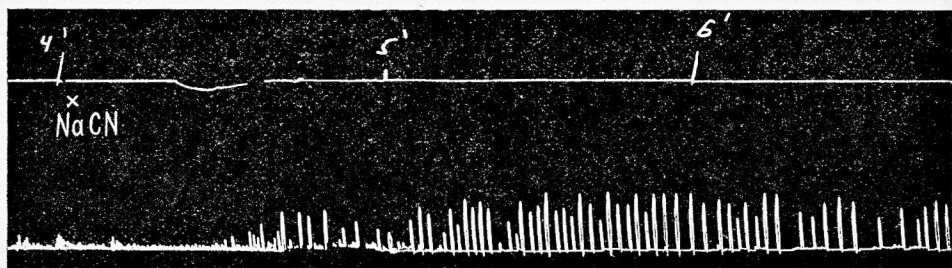


Рис. 6. Опыт 16, I сер., ♂, 17,5 г. Запись по Николаидес. IVh 6' Urethani 4 мг/1 г веса. Vh 4' 17,1 мг/1 г веса NaCN (на рисунке отмечено крестом). На фоне частых и слабых дыхательных движений синильная кислота вызывает возникновение сильных легочных дыхательных движений. Реакция не имеет характера периодики.

сплошной же легочный, состоящий, однако, из значительно более сильных легочных дыхательных движений (см. рис. 6).¹

В ряде опытов, поставленных с другим угнетающим дыхательный центр ядом—морфием, синильная кислота вызывала типичную периодику с сильными раздувающими легкие движениями.

¹ Дальнейшие опыты с действием наркотиков дали возможность обнаружить и здесь тенденцию к сохранению того типа дыхания, который имел место в предшествующей норме.

Все кимографические записи, особенно записи колебаний давления в легких, говорят в пользу наступающей при периодическом легочном дыхании увеличении вентиляции легких. Однако особенно убедительны в этом отношении данные, полученные при непосредственном измерении этой вентиляции по описанной мною выше методике.

Наряду с этими данными я имею возможность сослаться на те эксперименты из цитированной уже своей работы, которые показали, что поаление венозной крови, т. е. обогащение ее кислородом, вызываемое отравлением лягушки синильной кислотой, наступает в 3 — 6 раз медленнее в том случае, когда возможность легочного газообмена исключалась перевязкой легких.

Итак, при помощи разнообразных методов регистрации удастся установить, что под влиянием синильной кислоты наступает повышение легочного газообмена.

Является необходимым выяснить, зависит

ли эта реакция от прямого или рефлекторного действия синильной кислоты на дыхательный центр.

Чрезвычайная быстрота наступления реакции (уже через несколько секунд после введения яда) особенно легко может вызвать предположение о рефлекторной природе ее; однако деиннервация лапки, под кожу которой вводился яд, не меняет дела и поэтому следует заключить, что изменение дыхания наступает благодаря резорпции яда. (Нельзя не упомянуть, что картина отравления синильной кислотой у теплокровных развивается столь быстро, что первые наблюдатели ее даже склонялись к мысли, что синильная кислота убивает рефлекторным путем). Теоретически вполне допустимо, далее, рефлекторное действие синильной кислоты с легочной поверхности, к которой яд приносится кровью. В этом отношении синильная кислота могла бы действовать подобно углекислоте, специфическая чувствительность к которой не только дыхательного центра, но и легочных нервных окончаний у теплокровных является признанной. Не имея данных

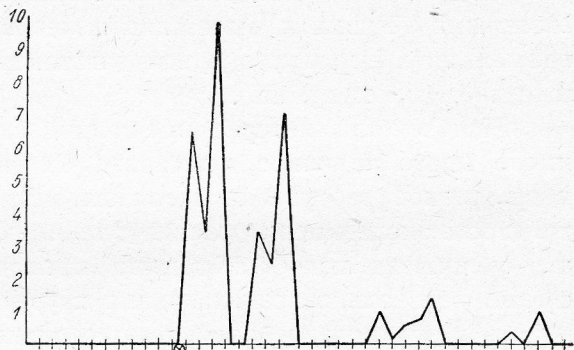


Рис. 7. Опыт 3, V сер., ♂, 40,0 г. Измерение легочной вентиляции. Каждое деление абсциссы соответствует 1'. Деление ординаты соответствует 1 см³. При Φ введение под кожу деиннервированной конечности 2,5 ммг NaCN на 1 г веса животного. Быстрое увеличение количества воздуха, нагнетаемого в газоприемник (до 9,8 см³ в 1' через 2' после введения яда). Наличие нескольких подъемов в кривой и „западения“ в каждом подъеме характерны для опытов этой серии.

отрицать эту возможность у лягушки, я считаю нужным отметить, однако, что в моих опытах зависимость реакции от этого рефлекса вовсе не обязательна. В этом отношении я могу сослаться на предыдущую свою работу с синильной кислотой: наблюдая условия появления крови у лягушки с перевязанными легкими, я мог констатировать в этих опытах изменения в дыхательных движениях дна полости рта, характерные для периодики. В настоящем исследовании мною поставлен был ряд опытов с записью дыхательных движений у лягушек с перевязанными легкими, с вырезанными легкими и, наконец, у ваготомированных лягушек (двусторонняя ваготомия производилась после отхождения п. п. *laryng. inf.*).

Наибольший интерес имеют, конечно, последние опыты. В них имело место типичное, описанное Гейнеманном, Введенским и др., резкое раздувание легочных мешков. Несмотря на большую трудность экспериментирования с такими животными, связанную с тем, что у них наблюдается обычно исключительно легочное дыхание с самопроизвольно возникающими паузами, мне удалось и здесь установить возникновение под влиянием синильной кислоты более выраженных чем в „норме“ групп раздувающих легкие движений.

Помимо сказанного есть еще некоторые соображения в пользу центрального происхождения описываемой реакции.

Благодаря угнетению процессов тканевого потребления кислорода синильная кислота вызывает поаление венозной крови; это поаление связано с тем, что последняя становится почти столь же богатой кислородом, как и артериальная. В тех опытах, в которых было обнажено сердце, я наблюдал это поаление, правда, кратковременное, уже после 0,3—0,5 ммг NaCN на 1 г веса животного, причем оно наступало через $1\frac{1}{2}$ —2 мин. после появления периодики. Отмечаемое совпадение минимальных доз, вызывающих этот признак кислородного голодания тканей с дозами, вызывающими периодику, также может служить аргументом в пользу центрального происхождения последней, так как именно дыхательный центр следует считать наиболее чувствительным к недостатку кислорода образованием. Интересно, что при повторном введении малых доз яда через короткие промежутки времени вслед за возвращением дыхания к норме реакция оказывается более длительной даже при уменьшении этих доз, что следует связать с повышением чувствительности дыхательного центра к кислородному голоданию. Кроме того я считаю нужным сослаться на опыты с гипосульфитом (которые более подробно будут изложены в отдельной работе), который, будучи давно известен как противоядие при отравлении синильной кислотой [Ланг (Lang) и мн. др.] чрезвычайно быстро устраняет вызванную синильной кислотой периодику. Это

последнее действие убедительно говорит в пользу резорбтивного и вероятнее всего — центрального происхождения периодики. Наконец, в пользу последнего говорит и то обстоятельство, что все до сих пор использовавшиеся экспериментальные условия вызывания периодики (см. выше) сводятся к кислородному голоданию животного, причем некоторыми авторами (Соколов и Люксингер, Попов) периодика наблюдалась и в условиях ваготомии.

Из всего изложенного следует сделать вывод, что синильная кислота вызывает прямое возбуждение дыхательного центра и вследствие этого учащение тех дыхательных движений, которые ведут к повышению легочного газообмена.¹ Поэтому данная реакция является диспноэтической реакцией в обычном понимании этого слова.

Бросающееся в глаза различное поведение двух типов дыхания в условиях кислородного голодания Бабака считает одним из доводов в пользу гипотезы существования двух дыхательных центров — для легочного и орофарингеального газообмена, из которых лишь первый способен к диспноэтическому возбуждению, тогда как второй во время диспноэ угнетается. По Бете, однако, как уже упоминалось, это обстоятельство является как раз слабым местом гипотезы, так как предположение об антагонистичном влиянии одного и того же фактора на два процесса, долженствующих служить одной и той же цели, содержит в себе противоречие. Однако, в концепции Бабака имеются соображения, вполне примиряющие это противоречие.

Прежде всего следует отметить, что легочный газообмен значительно превышает по интенсивности орофарингеальный, откуда понятно, что именно первому в условиях диспноэ должна принадлежать основная роль. Далее, исчезновение орофарингеальных движений, по Бабаку, может быть объяснено „торможением“ соответствующего центра возбужденным легочным центром. Следует обратить внимание на то, что целесообразность таких взаимоотношений может стоять в связи с необходимостью для животного в некоторых условиях (ныряние, напр.) создать рядом раздувающих легкие движений резервуар воздуха и на время прекратить газообмен с внешней средой. В последние годы Иорданом (Jordan) предложена классификация, в которой различаются животные с постоянным и не постоянным составом альвеолярного воздуха. Лягушка принадлежит к последнему типу животных, которые обладают легкими, запасующими воздух (Vorrats-lunge) и постепенно потребляющими кислород из сделанного запаса. Интересными исследованиями ученицы Иордана Хр. Бастерт

¹ Следует отметить еще, что дыхательная периодика у лягушки обладает всеми свойствами, характерными для так называемых ритмических или цепных рефлексов, в происхождении которых имеет значение способность нервных центров к автоматизму.

(Chr. Bastert) показано, что благодаря регуляции просвета легочных сосудов животное имеет возможность при постепенном расширении сосудов поглощать кровью в единицу времени одно и то же количество кислорода, несмотря на постепенное уменьшение его в легких.

Для более полной характеристики этого типа диспноэ следует учесть и то обстоятельство, что выделение углекислоты у лягушки происходит главным образом кожей, а не легкими [Крог (Krog)]. Поскольку во всех исследованиях, в которых прежними исследователями вызывалось периодическое дыхание, оно возникало в условиях кислородного голодания дыхательного центра (в этом отношении особенно важны опыты с нарушением кровообращения), синильная же кислота вызывает это состояние в чрезвычайно резкой форме, следует предположить, что периодическое дыхание здесь является выражением центрального диспноэ. Так как возникновение Чейн-Стоксова дыхания у теплокровных также основным образом связано с кислородным голоданием дыхательного центра, то сравнение этих двух типов дыхания, сделанное уже первыми исследователями Соколовым и Люксингером, имеет особенный интерес. При сравнении периодического дыхания у теплокровных и холоднокровных следует учитывать, что у первых оно является выражением недостаточного дыхания, у вторых же ведет к значительному повышению легочного газообмена и обладает к тому же специальным сложным координационным механизмом, нарушающимся лишь под влиянием сравнительно больших доз наркотиков (опыты с отравлением синильной кислотой в уретановом наркозе). Далее, при этом сравнении следует считаться с тем, что этот механизм приводится в действие не только в патологических условиях, но в виде отдельных периодов также и в физиологических условиях, и наконец, легко возбуждается рефлекторными раздражениями животного.

Является интересным вопрос о центральной локализации этого механизма, а равно возможность возбуждения его такими фармакологическими агентами, которые не вызывая кислородного голодания, являются типичными возбуждающими центральную нервную систему ядами. Изучение этих вопросов требует, однако, специального исследования.

Заключение.

Синильная кислота уже в дозах 0,0000003—0,0000005 г на 1 г веса лягушки (*Rana temporaria*) вызывает типичную реакцию со стороны дыхания, выражающуюся в периодическом появлении раздувающих легочные мешки дыхательных движений с последующими более или менее длительными дыхательными паузами, во время которых легочные мешки остаются наполненными воздухом. Вся картина реакции

совпадает с теми изменениями дыхания у лягушки, которые под различными названиями (Чейн-Стоксово дыхание, периодическое дыхание, интермиттирующее апноэ) описывались ранее различными авторами (Соколов и Люксингер, Лангендорф, Бабак, Вернер, Попов), экспериментировавшими в условиях, ведущих к кислородному голоданию, но за исключением Бабака не учитывавших диспноэтической природы реакции. Эта реакция не зависит от рефлекторного воздействия яда (опыты с введением яда под кожу деиннервированной конечности и с двусторонней ваготомией) и связана с прямым воздействием его на дыхательный центр. Опыт с малыми дозами дает возможность обнаружить замечательную устойчивость того типа дыхания, на фоне которого вводится яд. Эта устойчивость выражается как в самой реакции, которая в зависимости от того, на фоне какого из трех типов дыхания (сплошной орофарингеальный ритм, смешанный ритм, сплошной легочный ритм) введен яд, имеет свои особенности, так и в том, что по окончании реакции имеет место возвращение дыхания к исходному ритму. При повышении дозы синильной кислоты реакция ведет к полному почти исчезновению орофарингеальных дыхательных движений в связи с чем общее число дыхательных движений значительно уменьшается, и к удлинению полных дыхательных пауз, наступающих после раздувания легких. Измерение количества вентиляционного воздуха при этом типе дыхания показывает быстрое и резкое повышение легочного газообмена по сравнению с предшествовавшей нормой. Возбуждение дыхательного центра, наступающее при отравлении, следует связать с кислородным голоданием, вызываемым синильной кислотой. Реакция со стороны дыхания даже при малых дозах сопровождается типичным для этого яда поалением венозной крови.

Таким образом экспериментально подтверждается, с одной стороны, возможность диспноэтического возбуждения дыхательного центра лягушки, до сих пор большинством исследователей отрицавшаяся, а с другой стороны, устанавливается единство картины отравления синильной кислотой у холоднокровных и теплокровных в отношении диспноэтического периода отравления.

Поступило в Редакцию

30 апреля 1930 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Babak E. Die Mechanik und Innervation der Atmung. Wintersteins Handb. der vergl. Physiol. Bd. 1. 1913. (Обзор). — 2. Babak E. Über die Kehl- und Lungenatembewegungen der Amphibien und ihre Regulation. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 154, S. 66, 1913. — 3. Baglioni S. Zur Analyse der Reflexfunktion. Wiesbaden, 1907. — 4. Baglioni S. Zur vergleichenden Physiologie der Atembewegungen der Wirbeltiere.

- Ergebn. d. Physiol. Bd. XI, S. 526, 1911. (Обзор.) — 5. Bastert Chr. Über die Regulierung des Sauerstoffverbrauches aus der Lunge der Frösche im Hinblick auf ihr Tauchvermögen. Berlin, 1929. — 6. Bert P. Leçons sur la physiologie comparée de la respiration. Paris, 1870. — 7. Bethe A. Allgemeines und Vergleichendes in B. II (Atmung). Bethe's Handb. d. normalen u. patholog. Physiologie etc. (Обзор.) — 8. Brown Gr. Die Atembewegungen des Frosches und ihre Beeinflussung durch die nervösen Zentren und durch das Labyrinth. Pflügers Arch. Bd. 130, S. 193, 1909. — 9. Burdon-Sanderson. Handbook for the physiological laboratory, p. 288, London, 1873. (Цит. по Gr. Brown.) — 10. Carlson a. Luckhardt. Studies on the visceral sensory nervous system. I. Lung automatism and lung reflexes in the frog. Amer. Journ. of Physiol. Bd. 54, № 3, S. 55. — 11. Couvreur. Contributions à l'étude de la respiration aërienne (pulmonaire et cutanée) chez les batraciens anoures à l'âge adulte. Journ. d. Physiol. et de Pathol. générale. T. XI, p. p. 561, 574 et 595, 1909. — 12. François Franc. Etudes de mécanique respiratoire comparée. Les mouvements et pressions respiratoires de batraciens. I. Etat général de la question. Données techniques et chronophotographiques. C. R. Soc. biol. T. 65, 663, 1908. — 13. Heinemann C. Über den Respirationmechanismus der Rana esculenta und die Störungen desselben nach Durchschneidung der Nervi vagi. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 21, S. 22, 1861. — 14. Heinemann C. Über nicht der Lungenrespiration dienende, sogenannte „oscillatorische“ Kehlbewegungen bei Amphibien, Reptilien und Vögeln. Pflügers Arch. Bd. 34, S. 225, 1884. — 15. Jordan H. I. Allgemeine vergleichende Physiologie der Tiere. Berlin, 1929. — 16. Карасик В. М. К фармакологии HCN у холоднокровных. I. Роль легочного и кожного дыхания в поалении венозной крови при отравлении HCN. Русск. физиол. журн., т. XI, в. 4, 1928. — 17. Knoll Ph. Beiträge zur Lehre von der Atmungsinervation. 8 Mitt. Über die Atembewegungen und die Atmungsinervation des Frosches. Sitzungsberichte der Wiener Akad. Bd. 96. S. 109, 1887. (Цит. по Бабаку и Шеррингтону.) — 18. Krogh A. Some experiments on the cutaneous respiration of vertebrate animals. Scand. Arch. f. Physiol., Bd. 16, 1904. — 19. O. Langendorff. (Teilweise nach Versuchen v. G. Siebert.) Studien über die Innervation der Atembewegungen. III Mitt. Über periodische Atmung bei Fröschen. Arch. f. Anatomie u. Physiologie. Physiologische Abt. 1881, S. 241. — 20. Langendorff. Studien über die Innervation der Atembewegungen. IV Mitt. Periodische Atmung nach Muscarin und Digitalinvergiftung. Arch. f. Anatomie u. Physiol. Physiolog. Abt. 1881, S. 331. — 21. Марсасси. (Цитир. по Винтерштейну и Крогу.) — 22. Nevell H, Martin. The normal respiratory movements of the frog and the influence upon its respiratory centre of stimulation of the optic lobes. Journ. of physiology. Vol. 1, p. 131, 1878. (Цит. по Введенскому и Бабаку.) — 23. Михайловский М. П. Регистрация дыхательных движений у лягушек. Русск. врач., № 7, 164 стр., 1916. — 24. Nikolaides R. Die Atembewegungen der Amphibien und ihre Registrierung. Zentralblatt f. Physiologie. Bd. 22, № 24, S. 753, 1909. — 25. Nikolaides K. Untersuchungen über die Innervation der Atembewegungen der Amphibien. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1910, S. 197. — 26. Попов Н. А. К физиологии дыхательных движений у пойкилотермных (предв. сообщение). Арх. теорет. и практич. медицины, т. I, стр. 281, 1923. — 27. Попов Н. А. К физиологии дыхательного центра у лягушки. Труды II всесоюзного съезда физиологов, стр. 72, 1926. — 28. Попов Н. А. и Вагнер Л. Б. К вопросу о влиянии углекислоты на дыхательный центр лягушки. Журн. эксперим. биологии и медицины, т. IX, стр. 151, 1928. — 29. Preyer. Die Blausäure. Bonn, 1868. — 30. Robertson, Brailsford. Über die Wirkung von Säuren auf das Atmungszentrum. Pflügers Arch. Bd. 145, S. 329, 1912. — 31. Sherrington C. S. Note on Cheyne-Stokes breathing in the frog. Journ. of Physiol. Vol. 12, p. 292, 1891. — 32. Введенский Н. Я. Über die Atmung des Frosches. Pflügers Arch., Bd. 25, S. 129, 1881. — 33. Werner F. Physiologische u. pharmakologische Studien

an der Atmung des Kaltblüters. Pflügers Arch. 196 Bd. H. 1, 1922. — 34. Wertheimer E. Untersuchungen am intakten Kreislauf beim Frosch. Bd. 196, 1922. — 35. Wieland B. u. Behrens B. Antimon und seine Verbindungen. Статья в Heffters Handb. d. experim. Pharmakologie. Bd. III, H. 1, 1927. — 36. Willem V. Les mouvements respiratoires chez la grenouille. Arch. Néerland de Physiol. T. III, p. 315, 1919. — 37. Winterstein H. Die physikalischen-chemischen Erscheinungen der Atmung. Winterstein's Handb. d. vergl. Physiologie. Bd. 1, 1912. — 38. Wittich. Über die Beziehungen der Medulla oblongata zu den Atembewegungen beim Frosche. Virchow's Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 37. S. 322, 1866.

ACTION DE L'ACIDE CYANHYDRIQUE SUR LA RESPIRATION DE LA GRENOUILLE.

Par W. M. Karassik.

Laboratoire Pharmacologique de l'Institut de Médecine de Léninegrad. Chef:
Prof. A. A. Likhatscheff.

L'acide cyanhydrique, même administré à des doses minimes de 0,0000003 à 0,0000005 gr. de cyanure de sodium par gramme d'animal — produit chez la grenouille *Rana temporaria* une réaction caractéristique manifestée par des mouvements respiratoires causant la dilatation des poumons et suivis chaque fois par un temps de repos plus ou moins long où les poumons restent remplis de l'air inspiré. Ces phénomènes présentent une analogie complète avec les changements dans la respiration de la grenouille décrits sous les noms de respiration de Cheyne-Stokes, respiration périodique et apnée intermittente par différents auteurs (Sokoloff et Lucksinger, Langendorff, Babak, Werner, Popoff) qui firent leurs expériences dans des conditions amenant l'animal à un manque d'oxygène mais qui, à l'exception de Babak, ne tinrent pas compte de la nature dispnoétique de la réaction. Le phénomène décrit ne peut être attribué à un réflexe causé par le toxique (cf. les expériences d'injection souscutanée du toxique dans un membre dénervé après vagotomie bilatérale) mais à l'action directe du toxique sur les centres respiratoires. Des expériences menées avec de très faibles doses permettent de constater la stabilité remarquable du type de la respiration de l'animal pendant l'action du toxique. Cette stabilité se manifeste aussi bien par le caractère différent de la réaction, correspondant aux trois rythmes connus de respiration chez la grenouille au moment de l'injection — rythme oropharyngéal, rythmé combiné et rythme pulmonaire — que par le rétablissement après la réaction du rythme respiratoire initial. En augmentant la dose d'acide cyanhydrique on obtient l'élimination presque totale de la respiration oropharyngéale ce qui résulte en une diminution du nombre total des mouvements respiratoires qui deviennent dès lors

plus espacés. Le changement de volume de l'air passé par les poumons nous montre une augmentation rapide et soudaine de l'échange respiratoire en comparaison avec les normes primitives.

L'excitation du centre respiratoire observée pendant la période d'intoxication doit être mise en rapport avec le manque d'oxygène causé par l'acide cyanhydrique. La réaction respiratoire est accompagnée même dans les cas de très faibles doses par le changement bien connu de la coloration du sang veineux.

Les expériences décrites prouvent d'un côté la possibilité d'une excitation dispnoétique du centre nerveux de la grenouille, niée jusqu'à présent par la plupart des auteurs et offrent de l'autre une explication commune aux phénomènes observés pendant la période dispnoétique de l'intoxication chez les animaux poïkilothermes et les animaux homoïothermes.

МИКРОМОДИФИКАЦИЯ КАЗЕИННОГО МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕПСИНА В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ.¹

С. М. Дионесов.

Из физиологической лаборатории Военно-медицинской академии.

Изучая секрецию желудочного сока при разных условиях и пользуясь для определения его переваривающей силы методом Метта (1), мы часто наталкивались на ряд практических неудобств и неточностей, притекающих от применения этого способа.

Главнейшими недостатками последнего являются, по нашему мнению, следующие: 1) трудность работы с малыми (меньше $0,1 \text{ см}^3$) количествами сока; 2) продолжительность процесса переваривания (10—20 часов); 3) отсутствие полной гарантии однородности всех белковых палочек.

Нам представлялось необходимым найти такой способ определения переваривающей силы сока или концентрации пепсина в нем, при котором мы могли бы пользоваться весьма малыми количествами сока, так как в процессе нашего исследования влияния продуктов мозгового придатка на деятельность пепсиновых желез (2) мы имели часовые порции сока, не превышающие $0,1 \text{ см}^3$; этот способ должен был быть точен и не требовать сложной установки; наконец, производство определения должно было укладываться в такой отрезок времени, чтобы мы могли попутно с опытом на собаке определять и переваривающую силу сока. Только при соблюдении этих условий способ мог представить для нас практический интерес.

Мы считали, что упомянутым требованиям в большей степени будут отвечать титриметрические способы, основанные на учете исчезновения субстрата. Изучая литературу этого вопроса, мы нашли, что наиболее удобным для нас явится казеинный метод Фольхарда (Volhard) (3), но в том лишь случае, если нам удастся его микромодифицировать. Последнее и составило предмет нашего исследования.

¹ Доложено в Об-ве рос. физиологов 30 мая 1929 г.

В построении своего метода Фольхард исходит из метода Томаса и Вебера (Thomas u. Weber) (4), применяя к нему видоизмененный принцип Менье (Meunier) (5).

Метод Томаса и Вебера (4) основан на свойстве казеина выпасть из солянокислого раствора при действии раствора *Natrii sulfurici*.

Если казеин подвергнуть действию активного желудочного сока, то при приливании Na_2SO_4 выпадет тем меньше казеина, чем больше переваривающая сила сока. Разница в весе высушенного осадка казеина до приливания желудочного сока и после явится мерилom действия пепсина.

Принцип Менье (5) заключается в том, что количество свободной HCl убывает по мере переваривания желудочным соком казеина в солянокислом растворе; убыль свободной соляной кислоты, определяемая титрованием, пропорциональна содержанию фермента в желудочном соке.

Основанием метода Фольхарда (3) является следующее: если к щелочному раствору чистого казеина [модификация Лёлейна (Löhleln) (6)] прибавить соляной кислоты, а затем сернокислого натрия, то казеин при этом выпадает в осадок и связывает определенное количество HCl . Если же пепсином переварить некоторое количество казеина, то при осаждении непереваренного казеина свяжется меньшее, но всегда определенное количество соляной кислоты. Определяя титрованием содержание HCl в фильтрате, мы судим о переваривании казеина, так как содержание кислоты обратно пропорционально количеству осадка.

Фольхард нашел далее, что количество кислоты в фильтрате пропорционально квадратному корню из произведения пепсина и времени переваривания [правило Шютца (Schutz) (7)].

Единицей пепсина Фольхард считает такое его количество, которое увеличивает кислотность 100 см^3 фильтрата на величину, равную при титровании $1,0 \text{ см}^3 \text{ n}/10$ раствора щелочи; $\frac{v}{\sqrt{x \cdot f \cdot t}} = 1$; от-

куда $x = \frac{v^2}{ft}$, где x — относительное количество пепсина в соке, ft — количество см^3 сока, t — время переваривания и v — увеличение кислотности фильтрата (в единицах титра).

Для своих определений Лёлейн (6), работавший в лаборатории Фольхарда, несколько изменивший способы приготовления растворов, применял следующие химикалии: 1) 5% раствор чистого казеина в NaOH ; 2) 20% раствор Na_2SO_4 ; 3) $\text{n}/1$ раствор HCl ; 4) $\text{n}/10$ раствор NaOH ; 5) *Aqua destillata*; 6) 1% спиртовой раствор фенолфталеина. При производстве каждого определения требовалось $11,0 \text{ см}^3$

HCl, 100,0 см^3 раствора казеина, столько же раствора Na_2SO_4 , 150,0 см^3 Aq. dest. и несколько см^3 желудочного сока. Для титрования требовалось несколько десятков см^3 п/10 щелочи. Таким образом, несмотря на простоту и несложность применения растворов, всякий раз нужно было употребить большое количество их и желудочного сока.

Микромодифицируя метод Фольхарда, мы остановились на следующих растворах: 1) 1,5% раствор чистого казеина в NaOH; 2) п/5 раствор HCl; 3) 10% раствор Na_2SO_4 ; 4) п/100 раствор NaOH; 5) Aqua destillata; 6) 1% спиртовой раствор фенолфталеина.

Раствор казеина мы готовили согласно указаниям Афонского (8): „В колбу 2 л вместимости наливают 1 л холодной дистиллированной воды, через воронку всыпают при постоянном энергичном взбалтывании 100,0 ч. казеина (caseinum purum Rhenania) и опускают колбу в нагретую до 50—60° воду; время от времени колбу нужно встряхивать; когда смесь согреется, приливают раствор NaOH с содержанием 3,2 сухого вещества (80,0 см^3 нормальной щелочи), при постоянном взбалтывании; колбу опять ставят в нагретую воду и взбалтывают ежеминутно, так как разбухший в щелочи казеин при оседании образует трудно растворимую массу; поэтому надо добиться полного растворения казеина, не отходя от сосуда, и затем дополнить раствор до 2 л дистиллированной водой. Для того, чтобы раствор сохранялся неизменным, Томас и Вебер стерилизуют его нагреванием до 90°, по охлаждении приливают несколько капель хлороформа, толуола или несколько см^3 10% раствора тимола и плотно закрывают пробкой“.

Мы прибавляли к раствору толуол (несколько капель) и принимали все меры для сохранения стерильности раствора. Остальные растворы готовились обычным путем.

Для отмеривания HCl мы пользовались микробюреткой с делениями по 0,05 см^3 , а для желудочного сока — микропипеткой с делениями по 0,001 см^3 , для остальных растворов применялись точные макробюретки.

Постановка опыта была такова: в небольшую колбочку (50 — 100 см^3) вливалось 5,0 см^3 п/5 HCl. Для того, чтобы на стенках бюретки не осталось кислоты, мы производили вливание по каплям очень медленно (20—25 минут). Затем в колбу прибавлялось по каплям 4,0 см^3 раствора казеина и 8,0 см^3 Aq. destill. Наблюдения показали, что лучше к HCl приливать раньше казеин, а потом воду, а не наоборот, так как в этом случае выпадающий сразу казеин быстрее растворяется. Смесь взбалтывалась, колба плотно закрывалась резиновой пробкой и ставилась в термостат. Мы наблюдали переваривание при различных температурах термостата и считаем, что в пределах от 35 до 45° никаких побочных явлений не наблюдается. По прошествии 20—60 минут, когда смесь приняла уже температуру термо-

стата, в колбу вливалось небольшое количество желудочного сока, обычно сотые доли см^3 , и смесь снова ставилась в термостат. По прошествии 1—4 час. колба вынималась из термостата и переваривание прерывалось приливом 8,0 см^3 10% Na_2SO_4 . Смесь взбалтывалась и по прошествии 3 мин. фильтровалась через бумажный фильтр. Из фильтрата брались 2—3 порции по 3,0 см^3 и титровались $\text{p}/100$ NaOH при индикаторе фенолфталеине.

В одну из колб мы активного желудочного сока не вливали вначале, а непосредственно перед осаждением казеина сернокислым натрием приливали — для равенства условий — такое же количество желудочного сока, как и в остальных случаях, — но прокипяченного. Эта проба являлась контрольной и ее кислотность служила для сравнения. Если раствор казеина был приготовлен стерильно, кислотность контрольного раствора оставалась все время неизменной.

После вычисления количества щелочи, пошедшей на 1,0 см^3 испытуемого (H) и контрольного (H_1) растворов, мы определяем прирост кислотности V . ($V = H - H_1$).

Вычисление относительного содержания пепсина мы производили по формуле Фольхарда $x = \frac{v^2}{ft}$, но вычисление единиц пепсина производили исходя из 1,0 см^3 фильтра.

Нам предстояло выяснить прежде всего, действительно ли применима для нашей микромодификации вышеупомянутая формула Фольхарда. Для этого мы поступали так: в разные колбы при равенстве прочих условий прибавлялось различное количество желудочного сока. Так как относительное количество пепсина в каждой единице сока было одинаково, то очевидно $\frac{v^2}{ft} = \frac{v_1^2}{f_1 t_1} = \frac{v_2^2}{f_2 t_2} \dots$ и т. д.

При опытной проверке наше предположение вполне оправдалось. Приводим пример.

1) Опыт 22/III — 29 г.

Т термостата 35°. Переваривание в течение 2 часов.

I — контр. раствор 3,09

II — испыт. (сока 0,03 см^3) 3,64 $x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,55^2}{0,03 \times 2} = \frac{0,3025}{0,06} = 5,04$

III — испыт. (сока — 0,05 см) 3,80 $x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,71^2}{0,05 \times 2} = \frac{0,5041}{0,1} = 5,04$.

2) Опыт 4/II — 29 г.

Т термостата 41°. Переваривание в течение 1 часа

I — контр. раствор — 3,16

II — испыт. (сока 0,02 см) 3,56 $x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,40^2}{0,023} = \frac{0,16}{0,02} = 8,0$

III — „ (сока 0,03 см) 3,65 $x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,49^2}{0,03 \times 1} = \frac{0,2401}{0,03} = 8,0$.

3) Опыт 14/III — 29 г.

Т термостата 38°. Переваривание в течение 1 часа.

I — контр. раствор — 3,09

II — испыт. (сока 0,05 см³) — 3,49 $x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,4^2}{0,05 \times 1} = \frac{0,16}{0,05} = 3,20$ III — „ (сока 0,06 см³) — 3,53 $x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,44^2}{0,06 \times 1} = \frac{0,1936}{0,06} = 3,22$ Соответствие данной формулы может быть проверено изменением и другого компонента — времени переваривания — t .

4) Опыт 21/XI — 27 г.

Т термостата 33°.

I — контр. раствор — 1,40

II — испыт. ($t = 1$) — 1,55III — „ ($t = 2$) — 1,60IV — „ ($t = 3$) — 1,65V — „ ($t = 4$) — 1,68Количество сока 0,1 см³

$$x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,15^2}{0,1 \times 1} = \frac{0,0225}{0,1} = 0,22$$

$$x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,20^2}{0,1 \times 2} = \frac{0,04}{0,2} = 0,20$$

$$x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,25^2}{0,1 \times 3} = \frac{0,0625}{0,3} = 0,20$$

$$x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,28^2}{0,1 \times 4} = \frac{0,0784}{0,4} = 0,19.$$

5) Опыт 6/XII — 27 г.

Т термостата — 33°.

I — контр. раствор 1,73

II — испыт. ($= 1$) — 2,58III — „ ($= 2$) — 2,93Количество сока 0,1 см³

$$x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,85^2}{0,1 \times 1} = \frac{0,7225}{0,1} = 7,22$$

$$x = \frac{v^2}{ft} = \frac{1,20^2}{0,1 \times 2} = \frac{1,44}{0,2} = 7,20$$

В приведенных нами примерах числовые значения x в пределах каждого опыта почти совпадают. Надо заметить, что такой точности нам удалось добиться не сразу. Малейшая неточность при отмеривании сока или колебание температуры термостата — все это отражается на точности определения. Есть еще один источник неточности: вычисляя количество щелочи, ушедшей на титрование кислоты, мы ограничиваемся сотыми долями см³, не пытаясь уточнить эту величину более. Приводимый ниже пример (6) иллюстрирует это положение:

6) Опыт 28/I — 29 г.

Т термостата 36°. Переваривание в течение 1 часа.

I — контр. раствор — 3,07.

II — испыт. (сока 0,04 см³) — 3,55 $x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,48^2}{0,04 \times 1} = \frac{0,2304}{0,04} = 5,76$ III — „ (сока 0,05 см³) — 3,61 $x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,54^2}{0,05 \times 2} = \frac{0,2916}{0,05} = 5,83$ IV — „ (сока 0,06 см³) — 3,66 $x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,59^2}{0,06 \times 1} = \frac{0,3481}{0,06} = 5,80.$

В приведенном примере различия между числовыми значениями x больше, чем в примерах 1—5, но вычисление показывает, что если бы v

2 пробы было бы не 3,55, а 3,56, x был бы равен 6,0 и различие было бы еще больше. Истинное значение v лежит, возможно, между этими крайними значениями, и если бы мы могли уточнить вычисление $см^3$ титра до 3-го и далее десятичного знака, мы уменьшили бы различия между числовыми значениями x в пределах одного и того же опыта.

Доказывая выше пригодность формулы Фольхарда при работе с малыми количествами сока, мы поступали двояко: 1) при постоянном t изменяли f и 2) при постоянном f изменяли t ; и в том и в другом случае формула оказалась пригодной. Лёлейн (6) показал, что при постоянстве произведения $f \times t$ не имеет в известных пределах значения изменение величины каждого из множителей. При работе с малыми количествами мы отметили то же самое.

7) Опыт 17/XII—27 г.

Т термостата 37°.

I — контр. раствор — 2,44

II — испыт. ($f=0,06$; $t=1$) — 2,92

$$x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,48^2}{0,06 \times 1} = \frac{0,2304}{0,06} = 3,84$$

III — „ ($f=0,03$; $t=2$) — 2,63

$$x = \frac{v^2}{ft} = \frac{0,49^2}{0,03 \times 2} = \frac{0,2401}{0,03 \times 2} = 4,00.$$

Лёлейн (6) отмечает, что в том случае, когда $f \times t$ является большой величиной, решающее значение в приросте кислотности имеет компонент f .

Выяснив пригодность формулы Фольхарда и возможные варианты в зависимости от отдельных компонентов, мы поставили себе задачей узнать, как далеко простирается вообще чувствительность казеинного метода.

Наименьшее количество сока, которое мы применяли в опытах, — 0,002 $см^3$. Мы не пытались добиться больших разведений, так как, несмотря на отчетливые результаты, уже и при этом разведении (1:8500) исчезает возможность связать эти данные вышеприведенной формулой; разница в 0,001 $см^3$ отчетливо влияет на увеличение кислотности фильтрата.

8) Опыт 18/XII—27 г.

Т термостата 36°. Переваривание в течение 2 час.

I — контр. раствор — 3,13

II — испыт. (сока — 0,002 $см^3$) — 3,26 $x=4,2$

III — „ (сока — 0,003 $см^3$) — 3,35 $x=8,0$

IV — „ (сока — 0,005 $см^3$) — 3,43 $x=9,0$.

Этот и ряд других опытов привели нас к заключению, что вычисление относительного содержания пепсина в столь малых коли-

чества сока по формуле Фольхарда не представляется возможным. Эмпирически мы пришли к выводу, что наиболее удобны для исследования количества сока, равные 0,04—0,06 см³. В своем исследовании (2) мы пользовались 0,05 см³ сока.

Что же касается до времени переваривания, то мы пользовались различными отрезками его, обычно же 1—4 часами, и считаем, что переваривание происходит при этом обычно равномерно. Но при известной комбинации произведения $f \times t$ наблюдаются некоторые отклонения от этого и обычно в сторону минуса. При малой величине $f \times t$ переваривание идет равномерно, а при большой замедляется. Показательным в этом отношении является пример 8-й, где $f \times t = 0,004; 0,006; 0,01$.

Следующие примеры показывают замедление при большом значении $f \times t$:

9) Опыт 16/XI—27 г.

Т термостата — 33°.

Количество сока — 0,3 см³.

I — контр. раствор — 1,48

II — испыт. (= 1) — 2,02

$x = 0,97$

III — „ (= 2) — 2,25

$x = 0,97$

IV — „ (= 4) — 2,35

$x = 0,63$.

10) Опыт 19/XI—27 г.

Т термостата — 33°

Количество сока — 0,1 см³

I — контр. раствор — 1,40.

II — испыт. (= 1) — 1,75

$x = 1,22$

III — „ (= 2) — 1,88

$x = 1,15$

IV — „ (= 3) — 1,95

$x = 1,00$.

Приведенное выше вполне соответствует наблюдениям Лейна (6), указавшего, что для сохранения прибыли кислоты, которая соответствовала бы ферментному правилу, надо устранить при соответствующей постановке опыта слишком большие и слишком малые величины $f \times t$.

Мы в своей работе остановились на 2-часовом сроке переваривания, как наиболее свободном от вышеуказанных отклонений.

На скорости переваривания очень сильно отражается t^0 термостата, при которой переваривание совершается. Так как в различных опытах мы встречаемся иногда с различной t^0 , для нас имеет практический интерес выяснение вопроса о том, как влияет на переваривание изменение t^0 термостата. Мы испытали температуры в пределах от 32 до 45° и нашли, что с повышением температуры значение v , а следовательно, и $\frac{v^2}{ft}$ неуклонно возрастает, причем это возрастание совершается закономерно: именно с повышением на 1° величина $\frac{v^2}{ft}$ увеличивается в 1,07 — 1,08 раз.

11) Опыт 18/IV — 29 г.

Т термостата	Сока — 0,05 см ³	Переваривание в течение 1 часа
	I — контр. раствор — 2,80	
37°	II — испыт. " — 3,63	$x = 13,77$
38°	III — " " — 3,66	$x = 14,79.$
III : II = 1,074 : 1,0.		

12) Опыт 2/V — 29 г.

Т термостата	Сока — 0,05 см ³	Переваривание в течение 1 часа
	I — контр. раствор — 2,80	
32°	II — испыт. " — 3,33	$x = 5,61$
33°	III — " " — 3,35	$x = 6,05$
34°	IV — " " — 3,37	$x = 6,49$
IV : III = 1,072 : 1,0; III : II = 1,078 : 1,0.		

Эти отношения могут быть представлены формулой ($x_t = k_t (1 + a)^n$, где k исходная величина при температуре t , $(1 + a)$ поправка при повышении температуры на 1° С, а n число градусов С, на которое повышена температура термостата ($t_1 - t$).

В том случае, если исходная температура была выше ($t > t_1$), то температурная поправка примет следующий вид: $x_{t_1} = \frac{k_t}{(1 + a)} n$.

Наблюдаемая закономерность в изменении числового значения $\frac{v^2}{ft}$ — в зависимости от изменения температуры — позволяет привести в единообразный вид данные, полученные при различной температуре.

Мы испытали пригодность нашей температурной формулы при большой разности $t_1 - t$ и отклонений от сказанного не отметили.

13) Опыт 4/V — 29 г.

Т термостата	Сока — 0,05 см ³	Переваривание в течение 1 часа
	I — контр. раствор 2,80	
35°	II — испыт. " 3,46	$x = 8,71$
41°	III — " " 3,62	$x = 13,44$
III : II = 1,54 : 1,0.		

Вычисленная же поправка $(1 + a)^n$ равняется: при $a = 0,07 - 1,50$, при $a = 0,08 - 1,57$, полученное опытным путем значение $(1 + a)^n = 1,54$ представляет собой среднюю величину температурной поправки.

Подводя итоги всему вышесказанному, мы должны отметить, что метод Фольгарда с нашей микромодификацией, обладающий большой чувствительностью и точный, позволяющий работать с весьма малыми количествами сока и не требующий сложных установок и реактивов, — может быть удачно применяем в работах по физиологии пищеварения.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Метт С. Г. Дисс. 1889 г. — 2. Дионесов С. М. Доклад в Об-ве русс. физиологов 30 мая 1929. — 3. Volhard Fr. Münch. med. Wnschr. № 49, 1903. — 4. Thomas u. Weber. Цит. по Küttner'y. Hoppe-Seyler's Ztschr. № 52, 1907. — 5. Meunier. Цит. по Küttner'y l. c. — 6. Löhlein N. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. № 7, 1906. — 7. Schütz E. Цит. по Löhlein'y l. c. — 8. Афонский Н. П. Дисс., 1906.

MICROMODIFICATION OF THE CASEIN METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF PEPSIN IN GASTRIC JUICE.

S. M. Dionessooff.

From the Physiological Laboratory of the Military Academy of Medicine, Leningrad.
Director Prof. L. A. Orbeli.

The author had undertaken the task of finding a method of quantitative determination of pepsin in gastric juice of great accuracy which would not require at the same time a long time or any complicated apparatus and could enable one to work with small quantities ($0,1 \text{ cm}^3$) of juice. In all these senses the casein titration method of Volhard, based on the quantitative determination of the products of peptic digestion proves to be the most convenient in case if it were micromodified. Using for each determination $4,0 \text{ cm}^3$ 5% solution of pure casein in NaOH, $5,0 \text{ cm}^3$ $\frac{n}{5}$ solution of HCl, $8,0 \text{ cm}^3$ 10% Na_2SO_4 , $8,0 \text{ cm}^3$ Aquae destill., $\frac{n}{100}$ solution of NaOH (for titration), 1% alcohol solution of Phenolphthalein (indicator) and gastric juice in amounts from $0,002 \text{ cm}^3$ to $0,1 \text{ cm}^3$, the author has established that this method proves very sensitive and gives precise results even at such dilution as 1:8500; that the formulae of Volhard — $\frac{v}{\sqrt{x \cdot f \cdot t}} = 1$, $x = \frac{v^2}{f \cdot t}$ are quite fit for labour with small quantities of juice; that the relative amounts of pepsin may be accurately determined by using $0,04 - 0,06 \text{ cm}^3$ of juice; that digestion occurs equably during 1—3 hours. Besides this, the author indicates that the numerical value of $x = \frac{v^2}{f \cdot t}$ alters according to the changes of temperature of the digestion; in the limits $32^\circ - 45^\circ$ these alterations are regular; a rise of the temperature on 1°C causes an increase of the value $x = \frac{v^2}{f \cdot t}$ in 1,07 — 1,08 time. This can be expressed by the formula: $x_t = K_t(1 + a)^n$; when the temperature lowers, — by the conformable formula: $x_t = \frac{K_t}{(1 + a)^n}$. From these data the author concludes that his micromodification of the Volhard's method may be applied with success to researches on the physiology of digestion.

ПРИБОР ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОЙ ЗАПИСИ ТЕМПЕРАТУРНОЙ КРИВОЙ.

В. Д. Янковский.

Из лабор. эксперимент. терапии фармако-терапевт. отдела Научного химико-фармацевтического института. Завед. лабор. С. С. Брюхоненко.

Насколько мне известно, все существующие в настоящее время приборы для измерения и одновременной автоматической записи температуры тела у человека и животных требуют специального электрического оборудования и нуждаются, к тому же, в очень осторожном обращении с ними, например, аппараты Сименса и Гальске (Simens u. Halske) или Гартманна и Брауна (Hartmann u. Braun). В то же время сравнительно высокая цена этих приборов и невозможность починить их, в случае поломки, без участия высококвалифицированных специалистов послужили поводом к тому, что эти весьма ценные для клиники и физиологической лаборатории приборы у нас в Союзе не получили широкого распространения.

Лаборатория экспериментальной терапии, занятая в течение ряда лет вопросами теплорегуляции организма, особенно остро чувствовала недостаток прибора, позволившего бы хотя в самых грубых чертах записывать температурную кривую у экспериментальных животных.

В виду этого я предпринял шаги к изготовлению более простого прибора, чем электрические, для записи температуры тела у экспериментальных животных, в основу которого был положен известный принцип расширения и давления паров различных испаряющихся жидкостей (хлорэтил, эфир, ацетон, разные спирты, бензины и пр.).

После целого ряда ориентировочных опытов и испытаний изготовленных мною приборов, я остановился на нижеследующем, который позволяет наиболее удобно записывать температуру тела у собак, кроликов и кошек.

Прибор этот, схема которого в пропорционально уменьшенном виде изображена на рис. 1, состоит из стеклянного резервуара (1),¹

¹ Эта деталь прибора близко напоминает устройство существующих терморегуляторов.

в который впаяна тонкая стеклянная трубочка (2), доходящая почти до дна резервуара, имеющего в месте окончания трубочки небольшое углубление (3). Резервуар (1) наполняется сначала этиловым эфиром (4), а затем ртутью (5), причем над слоем эфира должен оставаться хотя бы очень небольшой слой (6), заполненный парами эфира, смешанными с воздухом. С помощью резиновой трубки (7) резервуар (1) почти вплотную соединяется с изогнутой толстостенной стеклянной трубкой (8), благодаря чему сохраняется некоторая подвижность резервуара, что представляет известные удобства. Трубка (8) также наполняется ртутью более чем на половину. Посредством резиновой трубки (9) трубка (8) соединяется с манометром (10), который имеется во всех физиологических лабораториях и служит обычно для записи кривой пульса. Манометр (10) наполняется ртутью почти наполовину, причем пространство над ртутью в левом колене манометра, точно так же как и пространство над ртутью в трубке (8) и соединительной резиновой трубке (9), заполняется водой или спиртом. Открытое правое колено манометра снабжено поплавком (11) и проволокой (12), с помощью которых, как обычно и практикуется, производится запись температурной кривой на кимографе (13).

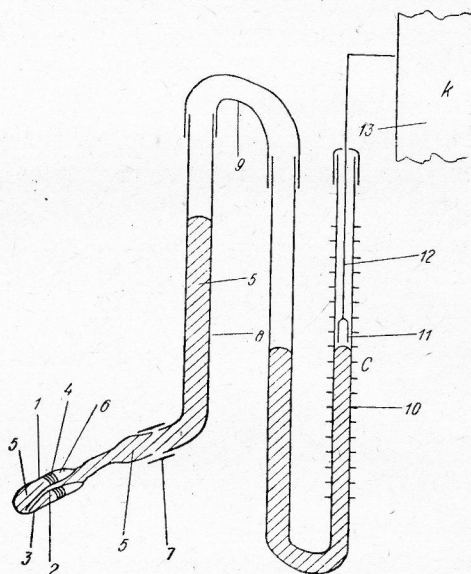


Рис. 1.

Правое колено манометра (10) кроме того снабжено шкалой, на которой можно отсчитывать в градусах температуру тела животного в каждый данный момент. Повышение температуры тела на один градус заставляет подниматься ртуть в правом колене манометра (10) на высоту немного более одного сантиметра, что будет зарегистрировано также и кимографом.

Изменяя высоту столба ртути в трубке (8) и манометра (10), а также подбирая соответствующие низкокипящие жидкости в резервуаре (1), можно добиться желаемой чувствительности в показаниях прибора, которая может быть доведена до весьма значительной точности (0,1 градуса или даже точнее). В то же время то обстоятельство, что пространство над ртутью в трубке (8) и левом колене манометра (10) заполнено водой (или спиртом), которая во много раз легче

ртути, позволяет свободно поднимать или опускать резервуар (1) и соединенную с ним трубку (8), не опасаясь значительных изменений в показаниях манометра (10), служащего одновременно и термометром.

Точно также, благодаря этому обстоятельству, вздрагивания животных или незначительные их перемещения во время измерения у них температуры не отражаются на записи температурной кривой, что имеет большое практическое значение.

При измерении температуры тела у животного резервуар (1) вводится per rectum, причем трубка (8) в это время поддерживается обыкновенным зажимом, соединенным со штативом.

Запись температурной кривой производится или на закопченной ленте бумаги, или на ленте белой бумаги, которая может быть соответствующим образом разграфлена на квадраты, благодаря чему можно сразу прочесть в градусах температуру тела животного за любой истекший час.

В заключение приношу благодарность заведующему лабораторией С. С. Брюхоненко за весьма ценные и существенные указания во время моей работы.

AUTOMATIC TEMPERATURE RECORDER.

By *B. D. Jankovsky.*

Laboratory of Experimental Therapy. Department of Pharmaceutics and Therapeutics. Institute of Chemistry and Pharmaceutics, Leningrad. Superintendent: S. S. Bрухоненко.

The recorder shown on a reduced scale in fig. 1 consists of a glass bulb very similar to those in the usual thermoregulators. A small tapering glass tube (1) is welded into the bulb (2) and extends nearly the whole length of it. A small cavity (3) at the bottom of the bulb is located at the end of the tube (1). The bulb is filled first with aethylic aether (4), so that a thin layer of air mixed with aethylic vapours should be present over the surface of the liquid, and then with mercury (5). By means of a short rubber tube ensuring a certain flexibility of connection—a point which may present definite advantages—bulb (1) is joined to the thick walled curved tube (8). Tube (8) is filled with mercury slightly more than half way up. A second rubber tube (9) connects it with a V-shaped pressure gauge of the type generally used for pulsation recording. The gauge is filled with mercury to about one half of its height, the remaining space in the left hand branch of the gauge, as well as the space over the mercury in tube (8), and in the connecting

rubber tube (9), being filled either with water or with alcohol. The right hand branch of the gage is fitted with a float (11), and a wire (12) by means of which the tracing of the temperature curve is carried out in the ordinary way. The right hand branch (10) moreover is fitted with a graduated scale which can be used for taking readings of the blood temperature at any moment.

By changing the height of the mercury column in tube (8), and gage (10), and by selecting for bulb (1) a liquid of a suitable low boiling point, the desired accuracy of the recorder may be obtained. It may be about $0,1^{\circ}$, and even greater. At the same time the fact that part of the tube and gage is filled with water or aether, which are many times lighter than mercury, provides for a casual raising or lowering of bulb (1), or tube (8) without in any way affecting the accuracy of the pressure gage readings, the gage acting as a thermometer.

By this means occasional shudderings or movements of the animal have no influence on the shape of the curve obtained, a fact of great practical importance. When measuring the temperature of the animal, the bulb is to be introduced per rectum, tube (8) during the operation being supported by a clamp mounted, on a frame.

ОПЫТЫ НАД ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ СОСУДОВ ГЛАЗА И МОЗГА ДЛЯ КИСЛЫХ И ОСНОВНЫХ КРАСОК.

П. Н. Веселкин.

Из отделения эксперимент. патологии Гос. научного ин-та им. Лесгафта в Ленинграде.
Завед. проф. Н. В. Веселкин.

Введение.

Известно, что проницаемость различных сосудистых участков тела неодинакова как количественно, так и качественно. Некоторые области обладают по отношению к различным веществам особенной избирательностью, и им в последнее время часто присваивается наименование барьеров.

В последнее время особенно детально изучалось прохождение различных субстанций в жидкость передней камеры глаза и cerebro-спинальную жидкость. Сравнительное изучение это представляет большой как теоретический, так и практический интерес.

Понятие „барьеров“, однако, далеко не вполне определено, причем особенно сложно обстоит дело с так наз. гематоэнцефалическим [Л. Штерн (L. Stern)] барьером.

Не вдаваясь в детали обширной литературы по вопросу о месте образования liquor cerebrosppinalis, что завело бы слишком далеко, укажу лишь на то, что тогда как большинство авторов считает таковым plexus chorioideus [см. напр. Вейгельдта (Weigeldt)], Фишер (Fischer) в 1928 г. приходит к заключению, что liquor cer.-sp. продуцируется сосудами tela chorioidea и leptomeningeae. Одни авторы, напр. Штерн, полагают, что liquor cer.-spin. составляется отчасти и „мозговой лимфой“, т. е. является отчасти продуктом и мозговых капилляров, тогда как другие (см. напр. у Вейгельдта) полагают, что капилляры мозга не играют роли в образовании liquor'a. Работами Сперанского и его сотрудников указана также возможность при известных условиях пополнения liquor'a с периферии центрипетальным лимфатическим током по периневральным щелям.

Поскольку, таким образом, само место образования liquor cer.-sp. еще подвергается дискуссии, поскольку, кроме того, пути ее цирку-

ляции в мозгу еще не вполне изучены, понятие барьера между кровью и liquorom имеет, очевидно, пока довольно неопределенный характер; довольно трудно решить, изучая цереброспинальную жидкость, с проницаемостью каких собственно сосудистых участков мы имеем в данном случае дело.

Правда, имеются указания Штерн и Рапопорта (Rapport), что собственно мозговые сосуды пропускают главным образом коллоиды, сосуды же *plexus chorioideus* — кристаллоиды; но подобные отношения изучены еще далеко не полно.

Кроме этого, как мне кажется, необходимо учитывать еще одно обстоятельство. Можно предположить, что в тех случаях, когда через сосуды мозга или глаза проходит какое-нибудь вещество, обладающее жадным сродством к тканям, оно, связавшись с веществом например мозга, может, так сказать, не дойти до liquor cer-spin. Так, Витгенштейн и Кребс (Wittgenstein u. Krebs) показали, что основные краски не переходят в liquor cer-spin., тогда как краски эти, как известно, дают токсические явления мозгового характера и окрашивают мозговую ткань весьма интенсивно [Эрлих, Мандельштам (Erlich, Mandelstamm), см. также ниже]. Очевидно, в данном случае исследование спинно-мозговой жидкости не дает никаких указаний на проницаемость тех сосудов, через которые основные краски проходят в мозг; таким образом отсутствие какого-либо вещества в liquor'e еще не может говорить за то, что сосуды мозга для данного вещества непроходимы. Таким образом, нисколько не умаляя значения изучения liquor cer-spin. для некоторых целей, приходится все-таки заключить, что для исследования проницаемости сосудов мозга оно представляет пока лишь косвенный и недостаточно точный метод.

Эти соображения могут быть равным образом отнесены и к главному барьеру. Прохождение какого-либо вещества из крови в humor aqueus также не может служить достаточным критерием проницаемости глазных сосудов. Следует еще оговориться, что и здесь еще нет полного единства во взглядах на место образования humor aqueus: по мнению большинства humor образуется сосудами цилиарного тела, по другим данным (Фишер) — сосудами iris.

В виду этого в отношении мозга правильнее и точнее было бы говорить лишь о проницаемости тех или других сосудов в мозгу, не придавая решающего значения нахождению или отсутствию испытуемого вещества в спинно-мозг. жидкости. Поскольку, однако, до сих пор большинство авторов оперирует с суммарным понятием гемато-энцефалического барьера и цереброспинальной жидкостью, как его показателем, нам приходится сравнивать литературные данные, пользуясь установившимся термином.

В результате ряда работ своих и своих сотрудников Л. Штерн приходит к выводу, что до сих пор не удается установить каких-либо точных физико-химических или иных закономерностей, управляющих проницаемостью гемато-энцефалического барьера. С другой стороны, Витгенштейн, Кребс и Гэдерц (Gaedertz) приходят к иным выводам. Изучая прохождение из крови в *humour aqueus* и в *liquor ser.-spin* ряда кислых и основных красок, а также других анионов и катионов, авторы нашли, что тогда как анионы (в том числе кислые краски) переходят в обе жидкости после однократной инъекции, катионы (и в частности основные краски) не переходят в них или переходят значительно труднее. Среди проникающих анионов степень *Permeabilität*'а зависит от степени дисперсности данного вещества. Авторы заключают, что заряд и дисперсность определяют в основном проницаемость обоих барьеров. Кроме того, из этих данных вытекает аналогия между глазным и г.-э. барьером; эти результаты подтверждает в последнее время также Фишер.

Однако доказательность этих результатов, как это отмечают отчасти и сами авторы (см. также Фишер), не безупречна. Если даже оставить в стороне вышеприведенные соображения относительно *liquor ser.-spin.* и *humour aqueus* как показателей проницаемости сосудов, остаются еще затемняющие дело методические условия.

Прежде всего, применяя в подобных опытах кислые и основные краски, чрезвычайно затруднительно достигнуть одинаковой дозировки их вследствие сравнительно большей ядовитости основных красок, препятствующей введению достаточных доз. Помимо этого, здесь играет роль еще то, что основные краски чрезвычайно быстро покидают кровяное русло. После однократной инъекции, как показано самими Витгенштейном и Кребсом, их концентрация в крови падает чрезвычайно быстро. Поэтому, даже установив определенную дозу основной краски, переносимую животным, нельзя быть уверенным, что количество краски, которое придет в соприкосновение с сосудами, напр., глаза, будет равно количеству кислой краски после инъекции ее в той же дозе; кислая краска дольше задержится в крови, и доза ее окажется относительно большей. Для точных выводов равенство концентраций в обоих случаях является необходимым условием, и при обычном внутривенном введении оно, строго говоря, остается невыполненным.

Несомненно, что вопрос о применимости закономерностей, найденных Витгенштейн с сотрудниками, имеет немалое принципиальное значение для учения о *Permeabilität*'е; однако вопрос этот, как видно, представляется во многих пунктах неясным, и дальнейшие исследования здесь не являются во всяком случае излишними.

В настоящей работе я поставил себе задачей исследовать отношение сосудов глаза и мозга к кислым и основным краскам при возможно более сравнимых условиях.

В одной из предыдущих работ я мог показать, что пункция глаза у кролика чрезвычайно увеличивает и ускоряет выход Трупанблау из крови в жидкость передней камеры. Аналогичные данные существуют в литературе также относительно белка [Гильберт и Плаут (Gilbert и. Plaut), Магитот (Magitot), Трон и друг.].

В виду общепризнанного факта трудного проникания основных красок в переднюю камеру глаза естественно возникла мысль попытаться с помощью предварительной пункции глаза создать наилучшие условия для выхода красок в humour aqueus, уменьшив тем самым абсолютную дозу вводимых (ядовитых) веществ.

Кроме того, в части опытов я пытался создать одинаковые фактические концентрации кислых и основных красок, омывающих сосуды глаза и мозга. Наконец, критерием проницаемости сосудов мозга по вышеприведенным соображениям служила не цереброспинальная жидкость, а окраска самого мозгового вещества. В отношении мозга я имел дело, следовательно, не со всем г.-э. барьером, а с сосудами мозга в более точном смысле этого слова. В отношении глазного барьера также обращалось внимание не только на humour aqueus, но и на окраску цилиарного тела и iris.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

Все опыты, числом 24, произведены на кроликах, без наркоза. В большинстве опытов за $\frac{1}{2}$ —1 минуту до введения краски иглой шприца прокалывалась роговица и возможно полнее извлекалась humour aqueus (обычно в количестве около $0,2 \text{ см}^3$). В качестве кислых красок употреблялись $\frac{1}{2}\%$ растворы Трупанблау и Orange G; в качестве основных — Nilblausulfat и Neutralrot (также в $\frac{1}{2}\%$ растворах). Краски растворялись в жидкости Рингера, редко в $0,9\%$ растворе NaCl. Тотчас по окончании опыта животное вскрывалось возможно более быстро. Мозг и глаза в части опытов обеих серий предварительно промывались физиологическим раствором через канюлю, вставленную в левый желудочек, для освобождения сосудов от крови и лучшего выявления окраски самой мозговой ткани и ткани радужки.

В первой серии опытов изучалась жидкость передней камеры глаза после внутривенного введения максимальных доз Nilblausulfat и Neutralrot, в большинстве случаев после предварительной пункции его. Дозы Nilblausulfat колебались от $1,7$ до 3 см^3 на 1 кг веса тела. Даже наименьшая доза и при самом медленном введении вызывала ясные токсические явления (одышка, проходящие судороги). Все опыты

с Nilblausulfat этой группы ни в одном случае не дали появления краски в humour aqueus; тогда как в контрольном опыте с минимальной дозой Труранблау (1 см^3 на 1 кг веса) humour aqueus показала ясную синюю окраску через 10 мин. после введения.

Несмотря, таким образом, на казалось бы благоприятные условия для перехода в humour aqueus (пункция глаза), основная краска Nilblausulfat не проникала в нее, тогда как Труранблау, кислая краска, в тех же условиях проходила весьма легко. Однако, эти опыты с Nilblausulfat особенно были показательны в смысле невозможности сравнения создавшихся в крови концентраций кислых и основных красок в данных условиях. Для иллюстрации приведу один из типичных протоколов.

Опыт 21. Кролик, вес 1350 г. 2 ч. 57' — пункция левого глаза, извлечено $0,2 \text{ см}^3$ hum. aq.; 2 ч. 58' — 3 ч. 04' введено $2,5 \text{ см}^3 \frac{1}{2}\%$ Nilblausulfat в ушную вену. 3 ч. 05' взято 2 см^3 крови из art. carotis (отцентрифугированная плазма бесцветная). От 3 ч. 05' до 3 ч. 36' пробы hum. aq. все время бесцветные. 3 ч. 35' — кролик имеет нормальный вид. 3 ч. 40' — 3 ч. 42' — введено еще $2,5 \text{ см}^3$ краски в ушную вену. Тотчас после введения взята кровь пункцией сердца; плазма слабо-зеленоватая. Во время введения краски судороги, падение кровяного давления, через $1\frac{1}{2}$ —2 мин. после введения смерти.

Из этого опыта ясно, с какой скоростью Nilblausulfat покидает кровяное русло. Уже через 1 мин. после конца инъекции не удастся открыть в плазме следов окраски. Не будет преувеличением сказать, что переход краски в ткани измеряется буквально секундами.

С этими данными интересно сопоставить также распределение краски в тканях трупа. Для примера привожу протоколы вскрытий двух кроликов.

Кролик 21 (см. выше). Сердце в диастоле, интенсивно сине-зеленого цвета. Легкие очень ярко окрашены участками, что придает им мраморный вид, умеренно-отечны. Мышцы грудной клетки ярко окрашены, бледнее окрашены мышцы живота, еще бледнее задних конечностей. Мышцы черепа окрашены бледно. Кролик промыт и вскрыт череп. Мозг ясно сине-зеленого цвета, диффузно окрашена вся кора, на разрезах серое вещество и особенно ярко окрашено основание в области infundibulum; оболочки мозга синеватые. Мозжечек также ясно окрашен, продолговатый мозг значительно слабее.

Кролик 22 (краска вводилась в ушную вену). Сердце очень интенсивно окрашено, легкие интенсивно окрашены участками мраморного вида. Мышцы туловища почти не окрашены. Почки не окрашены, моча из пузыря — бесцветная. Мозг (промытый предварительно) ясно окрашен, кора особенно интенсивно.

Из этих протоколов (остальные совершенно аналогичны) видно, что краска распределяется в теле в убывающем порядке по мере удаления ее от места введения. Особенно резко окрашены всегда сердце и легкие, — повидимому, принимая на себя, так сказать, первый удар, эти органы поглощают очень большие количества краски. До

почек и нижних конечностей краска не доходит или доходит в виде следов. Мозг всегда окрашивается при этом очень интенсивно, несмотря на небольшое количество краски, доходящей до него с кровью.

Несколько иную картину представляют собою опыты этой серии с Neutralrot. Обладая меньшей ядовитостью и медленнее исчезая из крови, Neutralrot допускает при инъекции гораздо большие дозы (до 10 см^3 на кг веса) и равномернее окрашивает ткани тела. Однако и в этих опытах основные результаты получились аналогичные: не переходя в hum. aq., Neutralrot в то же время окрашивал мозговую ткань в интенсивно красный цвет.

Таким образом, обе основные краски не проникают в hum. aq., несмотря на максимально-благоприятные условия (предварительная пункция глаза). Однако, из этих опытов совершенно ясно также, что сравнивать проницаемость хотя бы глазного барьера путем внутривенного введения одинаковых доз кислых и основных красок совершенно невозможно. Действительно, кислый Trypanblau при дозе в 1 см^3 на кг через $10'$ только появляется в hum. aq., тогда как основной Nilblausulfat через $1'$ уже отсутствует вообще в крови. Neutralrot медленнее уходит из кровяного русла, но все же гораздо скорее чем Trypanblau и другие кислые краски (Витгенштейн и Кребс).

В виду этого во второй серии опытов методика подверглась существенным изменениям.

Так как главным моментом, препятствующим уравниванию концентрации, является быстрое исчезновение основных красок из крови, то естественно возникла мысль попытаться насколько возможно уменьшить путь краски от места введения ее до сосудов глаза и мозга.

Исходя из этого, краски в опытах второй серии вводились через канюлю, вставленную в периферический конец art. carotis communis. Растворы красок в количестве 5 см^3 вводились шприцем очень медленно, с постоянной скоростью во всех опытах: в течение 7 мин. Опыт показал, что в такой дозе наиболее ядовитая краска Nilblausulfat еще может быть перенесена животным (правда, не всегда), и что при такой скорости введения давление в шприце едва превышает противодавление в периферическом конце art. carot. comm., почему можно было надеяться на перемешивание вводимой краски с кровью, подаваемой из circuli arteriosi Willisii. Такая постановка опыта, если и не дает абсолютного тождества концентрации кислых и основных красок в крови, все-таки сводит разницу между ними до минимума, возможного in vivo.

Предварительный прокол глаза и здесь производился в большинстве опытов. Кроме этого, самый факт усиленного разбавления крови в сосудах глаза (в меньшей степени и мозга) раствором краски также

мог, если принять во внимание данные Беннхольда (Bennhold),¹ способствовать повышенному прониканию красок через сосуды. После введения краски исследовалась тотчас влага передней камеры глаза, животное вскрывалось и исследовалась окраска мозга и других тканей. В некоторых опытах извлекалась также и исследовалась liquor cer.-spin.

Главнейшие результаты этих опытов для наглядности сопоставлены в след. таблице.

К р а с к и	Окраска hum. aq.	Окраска corp. cil. и iris	Окраска liq. cer.-sp.	Окраска мозга
Nilblausulfat	—	+++	—	++++
Neutralrot	—	+++	—	++++
Trypanblau	+++	±	—	—
Orange G	+++	?	—	—

Из этой таблицы можно сделать следующие выводы: 1. При данных условиях опыта в жидкость передней камеры легко проходят кислые краски Trypanblau и Orange G, тогда как основные Nilblausulfat и Neutralrot при тех же условиях в hum. aq. не проникают. 2. Corpus ciliare и iris резко окрашиваются основными красками, тогда как кислый Trypanblau красит эти ткани при данных условиях весьма слабо. 3. В вещество мозга кислые краски при данных условиях не проникают (равно как и в liquor cer.-spin.), тогда как основные интенсивно красят головной мозг, слабее продолговатый и спинной, при этом, однако, также не открываясь в спинномозговой жидкости.

Здесь необходимо привести еще один опыт, стоящий в некоторой степени особо. В условиях, аналогичных всем опытам 2-й серии, было введено 20 см³ Neutralrot в течение 27 минут. Через первые 7 мин. (введено 5 см³ краски — обычный срок и доза) hum. aq., как обычно, осталась бесцветной, но в конце опыта приобрела соломенно-желтый цвет, перешедший после подкисления в ясно розовый. Этот результат объясняется, вероятно, двумя моментами: во-первых, длительностью пропускания краски и, во-вторых, может быть, большей ее концентрации в крови.² Во всяком случае этот опыт говорит за то, что непроникновение основных красок в переднюю камеру глаза является не абсолютным, а относительным.

¹ Беннхольд нашел, что если краски различной дисперсности, растворенные в воде, проникают в желатину с различной скоростью, то, будучи растворяемы в сыворотке, они все начинают проникать в желатину одинаково быстро. Беннхольд показал, что это явление зависит от связывания красок с альбуминами сыворотки; следовательно при разбавлении альбуминов краски должны уходить быстрее.

² Сравнительно медленно уходящий из крови Neutralrot мог протекать к глазу также с кровью, поступающей из общего тока через circulus Willisii.

Таким образом, в условиях моих опытов ни кислые, ни основные краски не проникали в *liquor ser.-sp.*, но в мозг основные, в противоположность кислым, переходили весьма легко. Мои опыты, следовательно, подтверждая известный факт легкого окрашивания мозга основными красками (Эрлих, Мандельштам) и указывая на непроникновение в него кислых красок, находятся в известном противоречии с выводами Витгенштейн и Кребса, сделанными на основании исследования *liquor ser.-spin.*

Эти авторы, как уже было указано, пришли к выводу, что как глазной, так и мозговой барьеры легко проницаемы для кислых и непроницаемы для основных красок. Исходя из соображений, высказанных в начале статьи, нам кажется, что такой вывод авторов зависел от того, что они судили о проницаемости гем.-энц барьера на основании исследования лишь спинно-мозговой жидкости. С нашей точки зрения основные краски, легко проникая через мозговые сосуды, не попадают, однако, в *liquor ser.-spin.* вследствие их жадного связывания мозговой тканью; кислые же, вследствие их долгого пребывания в крови, могут в конце концов проникать через сосуды мозга (несмотря на то, что последние для них проницаемы относительно мало) и тогда вследствие малого сродства с мозговой тканью они проходят далее в цереброспинальную жидкость [сравн. данные Гельхорна (Gelhorn) для мышечных мембран].

Что касается глаза, то, сопоставляя интенсивную окраску *iris* и *corpus ciliare* основными красками без проникновения их в *hum. aq.* с обратными отношениями в случае кислого *Trypanblau*, приходится заключить, что и здесь сосудистые стенки легче проходимы для основных красок. Это особенно рельефно выступает в тех опытах, в которых предварительная пункция глаза не имела места. В таких опытах основные краски ясно окрашивали *iris* и *corpus ciliare*, тогда как *Trypanblau*, даже взятый в большей дозе, оставлял их почти совершенно неокрашенными. Следовательно, в отношении сосудов глаза окончательные результаты моих опытов также находятся в противоречии с данными Витгенштейн и Гедерца, несмотря на то, что на основании исследования только *hum. aq.* и получается полное согласие с ними.

Итак, отношение сосудов глаза и сосудов мозга к кислым и основным краскам аналогичное, причем как те, так и другие сосуды легче проницаемы для основных красок и значительно труднее для кислых

Выводы.

1. В условиях кратковременного опыта (и при внутривенном введении) ни кислая краска *Trypanblau*, ни основные *Nilblausulfat* и

Neutralrot не переходят в liquor cer.-spin. и в hum. aq. глаза. При тех же условиях, но при предварительной пункции передней камеры глаза Trypanblau и Orange G проникают весьма легко, тогда как Nilblausulfat и Neutralrot не обнаруживаются в ней.

2. При введении тех и других красок через art. carotis communis (относительное равенство концентрации краски в сосудах глаза и мозга) отношения сохраняются те же.

3. При данных условиях вещество мозга не окрашивается кислыми красками, тогда как основные краски интенсивно окрашивают его. Непроникивание основных красок в liquor cer.-spin находит себе объяснение в связывании их мозговой тканью.

4. Непроникивание основных красок в hum. aq. глаза также зависит от связывания их тканями corpus ciliare и iris.

5. Сосуды мозга и глаза легко проходимы для основных красок и значительно труднее для кислых.

6. Исследование только спинномозговой жидкости и только водянистой влаги глаза не может служить достаточным критерием проницаемости соответствующих кровеносных сосудов.

Поступило в Редакцию

14 мая 1930 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Bennhold. Klin. Wschr., № 3, 142 1930 (реферат). — 2. Ehrlich. Цит. по Mandelstamm'y. — 3. Fischer. Elektrostatik in der Biochemie, стр. 333. Dresden, 1929. — 4. Gaedertz u. Wittgenstein. Klin. Wschr., № 2, стр. 62, 1928. — 5. Mandelstamm. Ztschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 62, стр. 471, 1928. — 6. Сперанский. Нервн. система в патологии. Ленинград, 1930. — 7. Stern. C. R. S. B. т. 96, стр. 1149. 1927. — 8. Stern et Rapoport. C. R. S. B., т. 98, стр. 1515—1518, 1928. — 9. Трон. Русск. офтальм. журн. т. VIII, стр. 45, 1928. — 10. Gilbert u. Plaut. Цит. по Weigeldt'y. — 11. Weigeldt. Studien zur Physiol. u. Pathol. d. Liqu. cer.-spin. Jena, 1923. — 12. Wittgenstein u. Krebs. Pflügers Arch., т. 212, стр. 268, 1926. — 13. Krebs u. Wittgenstein. Там же, стр. 282. — 14. Wittgenstein u. Krebs. Ztschr. f. d. ges. exp. Med., т. 49, стр. 552, 1926. — 15. Веселкин П. Н. Ztschr. f. d. ges. exp. Med., т. 64, стр. 203. 1929. — 16. Gellhorn. Das Permeabilitätsproblem. Berlin, 1929.

VERSUCHE ÜBER DIE PERMEABILITÄT DER AUGEN- UND GEHIRN-GEFÄSSE FÜR SAUERE UND BASISCHE FARBSTOFFE.

Von P. N. Wesselkin.

Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie des Staatlichen Wissenschaftlichen Institutes Leshaft in Leningrad. Prof. N. V. Wesselkin.

Es wurden 24 Versuche an Kaninchen ausgeführt. In den meisten Versuchen wurde $\frac{1}{2}$ —1' vor Einführung des Farbstoffes in den Blutstrom die Hornhaut durchstoßen und das Kammerwasser möglichst vollständig

mit einer Spritze ausgezogen. Es wurden in $\frac{1}{2}\%$ Lösungen die saueren Farbstoffe Trypanblau und Orange G und die basischen Nilblausulfat und Neutralrot angewandt. Die Farben wurden gewöhnlich in Ringerscher Flüssigkeit gelöst. Gleich nach Abschluss des Experiments wurde das Tier möglichst schnell seziiert. Das Gehirn und die Augen wurden in einem Teil der Versuche vor der Sektion mit physiologischer Kochsalzlösung mittels einer in den linken Ventrikel eingesetzten Kanüle durchspült um aus den Gefäßen das Blut auszuwaschen und die Färbung der Gehirnsubstanz und der Iris möglichst scharf hervortreten zu lassen.

Schlussfolgerungen.

1. Im kurzfristigen Versuch treten bei intravenöser Einführung weder der saure Farbstoff Trypanblau noch die basischen: Nilblausulfat und Neutralrot in den Liquor cerebrospinalis und das Kammerwasser über. Unter denselben Bedingungen, aber bei vorangehender Punktion der Vorderkammer des Auges, dringen Trypanblau und Orange G mit Leichtigkeit in dieselbe ein, wogegen Nilblausulfat und Neutralrot hier nicht nachgewiesen werden können.

2. Bei Einführung beider Arten von Farbstoffen in die A. carotis comm. (verhältnismässig gleiche Konzentrationen der Farbstoffe in den Gefäßen des Auges und Gehirns) sind die Verhältnisse dieselben.

3. Unter diesen Bedingungen färbt sich die Gehirnsubstanz mit saueren Farbstoffen nicht, wogegen basische Farbstoffe dieselbe intensiv färben. Die Tatsache, dass die basischen Farbstoffe nicht in den Liquor eindringen, findet eine Erklärung darin, dass dieselben von der Gehirnsubstanz gebunden werden.

4. Auch die Tatsache, dass die basischen Farbstoffe in das Kammerwasser nicht eindringen, hängt von ihrer Bindung durch die Gewebe des Corpus ciliaris und der Iris ab.

5. Die Gefäße des Gehirns und des Auges sind für basische Farben leicht, für saure viel schwerer durchzudringen.

6. Eine Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit oder des Kammerwassers allein kann keine genügende Vorstellung über die Permeabilität der entsprechenden Gefäße geben.

О ЩЕЛОЧНОМ РЕЗЕРВЕ У ДЕТЕЙ-ПСИХОНЕВРОТИКОВ.¹

Г. Д. Образцов.

Из биохимич. лабор. Института охраны здоровья детей и подростков в Ленинграде.
Завед. лабор. д-р А. М. Петрунькина)

В литературе существует мнение, что тетания, спазмофилия, эссенциальная эпилепсия и „неврозы“ относятся к группе заболеваний, при которых наблюдается алкалотическая установка обмена [Скворцов (1)]. Правда, эта точка зрения разделяется не всеми [Друккер и Фабер (P. Drucker et F. Faber) (7)]. Некоторые авторы идут даже дальше и видят в патогенезе этих заболеваний единый механизм: расстройство щелочно-кислотного равновесия со сдвигом в сторону алкалоза вследствие нарушения функции паращитовидных желез [Бисгард и Нервиг (Bisgaard et Noervig) (2)].

Вряд ли можно так схематизировать всю сложную картину перечисленных заболеваний. Нарушение электролитного равновесия несомненно играет важную роль в патогенезе этих болезненных форм, не говоря уже о том, что вообще эти заболевания с точки зрения биохимической еще недостаточно обследованы. Но все же, повидимому, нарушение щелочно-кислотного равновесия должно иметь значение в патогенезе этих заболеваний. Здесь нельзя не упомянуть о работе Дениса и Мейзенбуга (W. Denis and L. v. Meysenbug) (3), которые в экспериментах на собаках вызывали симптомы спазмофилии внутривенными вливаниями NaHCO_3 . Эти авторы пришли к выводу, что вызываемые ими симптомы спазмофилии зависят не от отравления натром, а говорят скорее за ненормальное отношение $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$. Всем известны также опыты Фёрстера (Foerster), который усиленной гипервентиляцией доводил до типичного приступа около 50% эпилептиков. С другой стороны „подкисляющая“ терапия вызывает улучшение у тетаников и эпилептиков. Наконец, в последнее время Сперанский (8) говорит о том, что приступы экспериментальной

¹ Доложено в Эндокринологическом об-ве 18 апреля 1930 г.

эпилепсии, вызываемые замораживанием участков мозга, отсутствуют у тех собак, которым предварительно была наложена хроническая фистула поджелудочной железы, т. е. там, где вследствие хронической потери щелочного поджелудочного сока наступал ацидоз, вернее гипоалкалоз. Поэтому нам представлялось интересным подойти к изучению щелочно-кислотного равновесия на сравнительно однородном материале детей-психоневротиков санатории-школы им. Дзержинского.¹ Возраст обследованных детей от 8 до 15 лет; мальчиков 61 ч., девочек 9.

Нами производилось определение щелочного резерва (AR) крови, учитывая, конечно, что последний имеет лишь относительное значение для суждения о щелочно-кислотном равновесии [Г и о р г и (György) (4), Скворцов (1), Шаде (Schade) (5)]. AR определялся по способу Ван Слайка (van Slyke) с соблюдением обычных предосторожностей.

Дети обследовались обычно через неделю после поступления в санаторию, причем эту неделю они находились на смешанной диете, по возможности однородной для всех групп. Медикаментов в это время дети не получали. Это делалось для того, чтобы нивелировать по возможности влияние различных пищевых режимов, а иногда и частичного голодания, которые имели место в домашней обстановке или в детских домах. Вторичное исследование части детей производилось через различные сроки, но с расчетом, чтобы уже проявилось терапевтическое воздействие пребывания в санатории.

Обработка полученных данных производилась вариационно-статистическим методом в Научно-Статистическом кабинете института.

Первый вопрос, который стоял перед нами, это — выработка констант AR обследованной группы детей. В виду того, что количество девочек в этой группе было очень незначительно, были составлены общие константы для мальчиков и девочек (см. табл. 1).

ТАБЛИЦА 1.

Константы щелочного резерва детей-психоневротиков.

Первичное обследо- вание				Вторичное обследо- вание				Достоверн. различия между средн. арифм. первичн. и втор. обследов.	Общие данные			
<i>n</i>	<i>M</i>	$\pm \sigma$	$\pm m$	<i>n</i>	<i>M</i>	$\pm \sigma$	$\pm m$		<i>n</i>	<i>M</i>	$\pm \sigma$	$\pm m$
66	59,22	6,81	0,84	25	58,73	3,48	0,70	35% (случайно)	91	59,08	6,07	0,64

Обозначения: *n* — количество исследований; *M* — среднее арифметическое; σ — среднее квадратическое отклонение от *M*; *m* — средняя ошибка *M*. Достоверность различия дана в процентах по графику вероятности Поморского.

¹ Пользуемся случаем принести благодарность главврачу этой санатории М. С. Кацнельсону за предоставленный материалы всяческое содействие при выполнении работы.

Как видно из табл. 1, среднее арифметическое AR обследованной группы психоневротиков при первичном обследовании равно 59,22. Среднее квадратическое отклонение равно $\pm 6,81$, т. е. средние колебания AR у нашей группы детей от 66,03 до 52,41. Из табл. 4 видно, что максимальная цифра AR у психоневротиков была 77,7, минимальная—42,0. При вторичном исследовании среднее арифметическое AR—58,73 немного понизилось. Кроме того, нужно отметить, что уменьшилось среднее квадратическое отклонение $\pm 3,48$, что говорит об уменьшении колебаний индивидуальных значений AR при вторичном исследовании. И на самом деле из табл. 4 видно, что максимальное значение AR при вторичном исследовании было 66,2, минимальное 51,0. На вопрос, является ли уменьшение AR при вторичном исследовании, т. е. после лечения, достоверным, статистический метод обработки материала дает по отношению к нашей группе детей отрицательный ответ. Различие между первичным и вторичным исследованием на нашем материале квалифицируется как случайное. При просмотре нашего материала (табл. 4) видно, что уменьшение AR при вторичном исследовании последовало в 13 случаях, увеличение наблюдалось в 8 случаях. Вообще надо иметь в виду небольшое число вторично обследованных случаев. Но все же с биологической точки зрения нам хотелось бы отметить, что под влиянием пребывания в санатории у обследованных нами психоневротиков наблюдается тенденция к уменьшению AR. Эту тенденцию к уменьшению AR, сопровождающуюся улучшением клинического состояния детей, можно предположительно поставить в связь с „подкисляющей“ терапией и в первую очередь с назначением хлористого кальция. Общие константы для первичного и вторичного обследования почти не отличаются от констант первичного обследования.

Но как квалифицировать полученные цифры AR, т. е. являются ли они нормальными или характеризуют некоторый сдвиг в щелочно-кислотном равновесии?

В виду неясности литературных данных о возрастных стандартах AR у детей мы решили воспользоваться соответствующими данными нашей лаборатории. Для сравнения нами взят материал из 100 человек здоровых детей, приблизительно такого же возраста, как и обследованные нами психоневротики. Эти дети находились под наблюдением в Диагностическом стационаре института. Диета — смешанная. Обследование AR этих детей производилось в течение прошлого года А. В. Косяковой. Константы AR этих детей представлены на табл. 2.

Как видно из таблицы, среднее арифметическое AR „нормальных“ детей — 56,14 — несколько, правда незначительно, ниже такового же детей-психоневротиков. Статистический метод определяет это

различие с вероятностью в 99%, т. е. практически мы можем считать данное различие почти достоверным (различия выше 99,7% считаются достоверными). Таким образом, мы должны считать, что цифры AR у детей-психоневротиков в среднем несколько выше, чем у „нормальных“ детей приблизительно равнозначной возрастной группы. Этим самым мы получаем некоторое основание говорить, что у обследованной нами группы детей-психоневротиков имеется тенденция к алкалотической установке обмена. Говорить об алкалозе нельзя не только потому, что полученные нами у психоневротиков значения AR недостаточно высоки, но также и потому, что AR, как показатель щелочно-кислотного равновесия, имеет, как уже указывалось выше, лишь относительное значение. Также AR не дает нам ответа относительно механизма расстройства щелочно-кислотного равновесия и не говорит, за счет каких кислых или основных субстанций происходят его сдвиги.

ТАБЛИЦА 2.

Константы щелочного резерва „нормальных“ детей.

n	M	$\pm \sigma$	$\pm m$	Достоверность различия между средн. арифмет. психоневротиков и „нормальных“ детей.
100	56,14	6,23	0,62	99% (вероятно)

Для того чтобы иметь некоторые материалы для освещения этого вопроса у психоневротиков, мы определили зависимость (корреляцию) между значениями AR и K и Ca крови. Кровь на K и Ca бралась одновременно с определением AR. Данные K и Ca крови у психоне-

ТАБЛИЦА 3.

Коэффициенты корреляций между щелочным резервом и калием и кальцием крови у детей-психоневротиков.

Наименование признаков	$r \pm m_r$	$W = \frac{r}{m_r}$	Оценка достоверности
Щелочной резерв и калий	$0,09 \pm 0,10$	—	Случайно
Щелочной резерв и кальций	$-0,26 \pm 0,10$	2,6	Вероятно

Обозначения: r —коэффициент корреляции; m_r —его средняя ошибка; W —отношение коэффициента корреляции к своей средней ошибке.

вротиков принадлежат М. Н. Каллиниковой и подробно описаны в ее работе (6).

Здесь мы должны напомнить, что по Краузу и Цондеку (Kraus, Zondek) под влиянием изменения концентрации электролитов К и Са изменяется кислотно-щелочное равновесие в клетке. Повышение концентрации К вызывает отщепление ОН-ионов коллоида-электролита граничащих поверхностей и отдачу их наружу; под влиянием Са происходит отщепление Н-ионов.

ТАБЛИЦА 4.

Щелочной резерв у детей-психоневротиков.

№ по порядку	Фамилия	Возраст	Дата исследования	Щелочной резерв	№ по порядку	Фамилия	Возраст	Дата исследования	Щелочной резерв	№ по порядку	Фамилия	Возраст	Дата исследования	Щелочной резерв
Мальчики					Мальчики					Мальчики				
1929 г.					1929 г.					1929 г.				
1	Г. . . .	9	1-VI	48,7	22	Ф. . . .	9	3-VII	57,6	46	М. . . .	11	19-IX	58,6
			4-IX	56,0				23-IX	52,8	47	Б. . . .	12	19-IX	53,8
2	С. . . .	13	1-VI	60,3	23	Р. . . .	9	3-VII	52,8	48	И. . . .	10	3-X	57,5
			23-IX	60,5	24	Т. . . .	11	3-VII	61,4	49	К. . . .	11	3-X	57,5
3	К. . . .	12	1-VI	57,4				19-IX	56,7	50	А. . . .	12	3-X	60,4
4	И. . . .	11	1-VI	61,3	25	В. . . .	8	3-VII	56,7	51	С. . . .	9	3-X	49,8
			4-IX	59,4				23-IX	55,7	52	С. . . .	11	3-X	60,4
5	Д. . . .	10	1-VI	48,7	26	Х. . . .	9	8-VII	52,8	53	М. . . .	9	3-X	55,6
6	З. . . .	11	6-VI	42,0	27	Р. . . .	10	8-VII	64,3	54	Р. . . .	9	21-X	56,5
7	С. . . .	8	6-VI	43,9	28	Р. . . .	9	8-VII	55,7	55	К. . . .	11	21-X	68,1
8	Ф. . . .	12	6-VI	45,8				23-IX	58,6	56	Ж. . . .	13	21-X	64,2
9	Д. . . .	10	6-VI	53,6	29	Е. . . .	9	8-VII	50,0	57	Г. . . .	12	11-XI	72,4
10	П. . . .	14	6-VI	55,5	30	И. . . .	12	8-VII	56,7	58	Л. . . .	12	11-XI	73,4
			9-IX	57,6	31	Г. . . .	14	12-VII	51,0	59	В. . . .	10	11-XI	64,2
11	Н. . . .	9	15-VI	59,5				7-X	66,2	60	Е. . . .	12	11-XI	66,1
			9-IX	56,7	32	Т. . . .	9	12-VII	58,6	61	К. . . .	9	11-XI	61,3
12	К. . . .	15	15-VI	53,8	33	С. . . .	10	12-VII	55,7					
			4-IX	60,4	34	Б. . . .	13	19-VIII	77,7					
13	Ц. . . .	8	15-VI	55,7				23-IX	56,7		Девочки			
			4-IX	55,6				30-IX	55,7					
14	А. . . .	12	15-VI	60,5	35	Л. . . .	9	19-VIII	67,2	62	К. . . .	14	15-VI	57,6
15	М. . . .	13	21-VI	63,3				23-IX	62,4	63	Б. . . .	10	21-VI	60,5
16	А. . . .	8	21-VI	62,4				30-IX	52,8	64	Д. . . .	13	21-VI	69,1
			9-IX	58,6	36	Б. . . .	9	19-VIII	65,3	65	Б. . . .	12	12-VII	55,7
17	А. . . .	11	26-VI	—				30-IX	58,6				23-IX	60,5
			23-IX	65,3	37	Ф. . . .	10	19 VIII	63,3	66	Г. . . .	9	19-VIII	70,0
18	К. . . .	11	26-VI	—				30-IX	51,0				30-IX	58,6
			9-IX	64,4	38	И. . . .	9	28-VIII	68,1	67	Г. . . .	10	4-IX	52,7
19	С. . . .	13	26-VI	—	39	В. . . .	11	28-VIII	66,1				7-X	61,3
			19-IX	61,4	40	Н. . . .	10	16-IX	62,4	68	Е. . . .	9	21-X	66,1
			23-IX	63,3	41	С. . . .	12	16-IX	63,3	69	Б. . . .	11	21-X	62,3
20	Н. . . .	9	26-VI	—	42	С. . . .	14	16-IX	59,5	70	Т. . . .	15	21-X	67,1
			9-IX	56,7	43	М. . . .	10	16-IX	57,5					
21	З. . . .	8	3-VII	62,4	44	Б. . . .	11	16-IX	51,7					
			9-IX	53,8	45	К. . . .	11	19-IX	58,6					

Как видно из таблицы 3, между AR и K корреляция оказалась случайной, зато корреляция между AR и Ca является вероятной. При расшифровке последней зависимости надо обратить внимание на то, что коэффициент корреляции между AR и Ca — 0,26 представляет собой отрицательную величину, т. е. между AR и Ca крови у обследованных нами детей-психоневротиков имеется вероятная частичная обратная зависимость: с увеличением AR уменьшается Ca крови и наоборот. Здесь надо также указать, что алкалоз сопровождается понижением диссоциации кальция — обстоятельство, которое необходимо учитывать при оценке уровня кальция крови у психоневротиков.

В заключение нам хотелось бы отметить, что сдвиги кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза легче и совершеннее нивелируются организмом, чем сдвиги в сторону алкалоза [Скворцов (1)]. Это обстоятельство нужно учитывать при оценке количественно незначительных изменений щелочного резерва у детей-психоневротиков.

Заключение.

Данные обследования щелочного резерва крови у детей-психоневротиков показывают, что у этой группы имеется тенденция к алкалотической установке обмена. Под влиянием „подкисляющей“ терапии в части случаев наблюдается некоторое уменьшение щелочного резерва. Вероятна обратная частичная зависимость (корреляция) между щелочным резервом и кальцием крови.

Поступило в Редакцию
6 мая 1930 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Скворцов, В. И. Ацидоз и алкалоз в медицине. 1928. — 2. Bisgaard A. et Noervig. Comp. Rend. S. Biol. V. 89, 1923, p. 803. — 3. Denis W. and L. v. Meysenbug. J. Biol. Chem. V. 57, 1923, p. 47. — 4. Gyorgy P. Значение физич. химии в педиатрии, пер. 1927. — 5. Г. Шаде. Физическая химия во внутренней медицине. 1928. — 6. Каллиникова М. Н. Калий и кальций крови у детей-психоневротиков, Русск. Физиол. Журн. т. XIII, № 4-5, 1930. — 7. P. Druker a. F. Faber. J. Biol. Chem. V. 68, 1926, p. 57. — 8. Сперанский. Нервная система в патологии. 1930.

ÜBER DIE ALKALIRESERVE BEI PSYCHONEUROTISCHEN KINDERN.

Von G. D. Oblaszow.

Aus dem biochemischen Laboratorium des Institutes für Kinderfürsorge in Leningrad.

Die Untersuchung der Alkalireserve des Blutes bei psychoneurotischen Kindern zeigt, dass bei diesen der Stoffwechsel die Neigung zu einer Verschiebung nach der alkalischen Seite hat.

Eine umgekehrte Abhängigkeit (Korrelation) zwischen Alkalireserve und Blutcalcium ist wahrscheinlich.

О ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ АММИАЧНЫМ КОЭФФИЦИЕНТОМ И АКТИВНОЙ КИСЛОТНОСТЬЮ МОЧИ У ДЕТЕЙ-ПСИХОНЕВРОТИКОВ.

О ГИПЕРБОЛЕ ГАССЕЛЬБАХА У ДЕТЕЙ-ПСИХОНЕВРОТИКОВ.¹

Г. Д. Образцов.

Из биохимич. лабор. Института охраны здоровья детей и подростков в Ленинграде.
Завед. лабор. д-р А. М. Петрунькина.

Уже давно установлено, что количество аммиака в моче может служить показателем кислотно-щелочного состояния организма. Аммиак является средством для связывания кислот, как образующихся в процессе обмена веществ, особенно серной и фосфорной, так и вводимых экзогенно. Поэтому количество аммиака в моче увеличивается как при усиленном распаде собственных белков, так и при введении в организм большого количества белков с пищей.

Большое влияние на выведение аммиака мочей оказывает печень. При частичном выключении функции печени путем наложения Экковского свища, содержание аммиака может достигнуть до 20% всего азота (Ненцкий, Павлов, Салазкин, Залесский) (1). Заболевания печени у человека также вызывают относительное увеличение аммиака в моче. В виду того, что количество аммиака в моче зависит также и от количества белков пищи, уже давно было предложено для оценки, нормально или ненормально данное выделение аммиака, пользоваться так называемым аммиачным коэффициентом, т. е. отношением азота, выделенного в форме аммиака, ко всему азоту мочи.

Аммиачный коэффициент при нормальных условиях колеблется у взрослых между 3—6% (Словцов) (1). Увеличение его указывает на повышенное кислотообразование в тканях, т. е. на сдвиг в сторону ацидоза, уменьшение — на перещелачивание тканей летучими щелочами, на сдвиг в сторону алкалоза. Здесь надо отметить, что в детском возрасте аммиачный коэффициент физиологически является более

¹ Доложено в Эндокринологическом об-ве 18 апреля 1930.

высоким. По данным Камерера (Camerer (7) для 5-месячного возраста он равен приблизительно 8%, к 3—4 годам падает до 7%, а к 14 до 6%. Интересно, что щелочной резерв крови по некоторым данным (Балаховский) (8) у детей относительно более низкий, чем у взрослых.

Исследования Гассельбальха (Hasselbalch) вновь выдвинули значение продукции аммиака в регуляции кислотно-щелочного равновесия организма. Гассельбальх показал, что у нормальных людей колебания аммиака resp. аммиачного числа (коэффициент) обратны

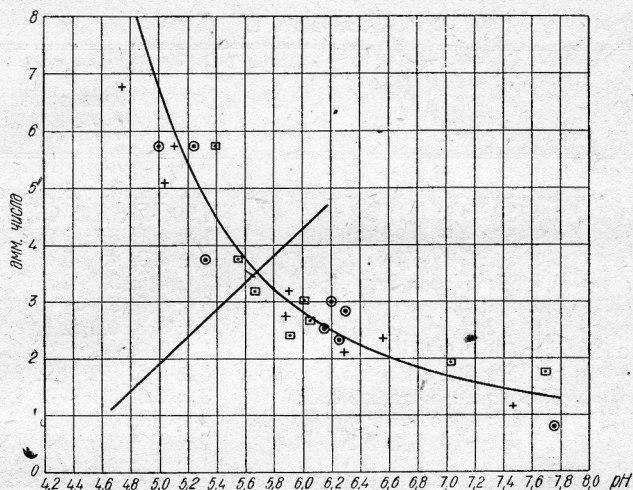


Рис. 1.

колебаниям pH мочи и таким образом произведение pH на аммиачное число равно константе (K):

$$\text{pH} \times \frac{N_{\text{аммиака}}}{N_{\text{общ.}}} = K.$$

Далее, исследуя мочу отдельных индивидуумов, собираемую порционно через 2 часа в течение суток (7-дневных порций и 1 общая ночная) и изображая графически отношение между pH и аммиачным числом, Гассельбальх (9) нашел, что отдельные точки этой зависимости располагаются около гиперболической кривой. Для иллюстрации приведем рисунок, взятый из работы Гассельбальха (рис. 1). Исследования ставились на взрослых и детях старше 7 лет.

Далее Гассельбальхом было показано, что изменение кислотно-щелочного состояния организма вызывает смещение индивидуальной гиперболы влево и вниз при сдвиге в сторону алкалоза, вправо и вверх при сдвиге в сторону ацидоза. В двух патологических случаях — тяжелый ацидотический диабет и заболевание сердца на сифилитической почве — он не наблюдал этой зависимости.

Целый ряд дальнейших работ [Бисгард и Нервиг (Bisgaard et Noervig) (10), Нервиг и Ларсен (Noervig et Larsen) (11), Раффлен (Rafflin) (12 и 3), Полоновский и Буланже (Polonovski et Boulanger) 14—16] хотя и показал, что отдельные точки соотношения РН: аммиачное число далеко выскакивают иногда за гиперболические кривые, но в общем законность, установленная Гассельбальхом, является правильной. При этом почти единодушно было отмечено, что при эпилепсии и тетании регуляция щелочно-кислотного

ТАБЛИЦА 1.

№ по порядку	Фамилия	РН	Аммиачное число
1	Ив.	4,9; 4,9; 4,9; 5,1; 5,2	4,6; 3,8; 3,5; 3,6; 5,4
2	Н.	4,8; 5,1; 4,9; 5,1; 5,3	4,99; 4,0; 5,4; 4,7; 5,1;
3	Ст.	4,9; 5,1; 4,9; 5,2; 5,1; 5,3;	1,3; 1,1; 3,7; 1,2; 1,4; 1,4;
4	Р.	5,4; 5,1; 5,4; 5,3;	3,8; 7,9; 4,4; 5,7
5	Г.	6,8; 6,1; 4,7; 5,4; 5,4; 6,8; 5,2; 5,2	2,4; 3,5; 2,7; 2,5; 3,4; 6,6; 4,5; 3,8
6	В.	5,0; 5,4; 5,2	3,0; 2,0; 2,9
7	Бл.	4,8; 5,2; 5,4; 5,1; 4,7; 5,0	1,1; 1,3; 0,9; 2,7; 2,5; 2,1
	повторно	6,4; 6,8; 5,0; 5,0	1,3; 0,95; 3,2; 3,6
8	С.	5,4; 5,4; 5,4; 5,4; 5,4; 5,4; 5,6; 5,3	3,2; 5,5; 5,2; 2,9; 2,0; 3,0; 3,4
9	Стр.	5,6; 5,2; 5,0; 5,4; 5,0; 5,0; 5,4	3,1; 6,6; 6,1; 4,3; 4,4; 4,6; 4,96
10	Бог.	4,7; 4,7; 4,6; 5,4; 5,4; 4,6; 4,8; 4,5	2,5; 1,7; 2,96; 2,3; 1,4; 1,98; 3,2; 4,4
11	Коз.	6,3; 5,1; 6,0; 5,4; 5,1	2,6; 4,6; 2,5; 2,4; 3,8
	повторно	5,9; 5,0; 5,3; 5,8; 5,0	1,1; 1,2; 2,1; 2,2; 2,8
12	Ал.	4,9; 6,5; 6,2; 6,2; 7,0; 5,3	5,7; 7,3; 5,98; 3,7; 6,6; 4,5
13	Р.	5,0; 6,6; 4,8; 5,0; 4,9; 5,2; 5,4	3,85; 2,25; 5,87; 9,55; 8,07; 5,49; 5,08
14	Кор.	4,8; 6,8; 5,0; 7,0; 5,4; 6,3; 6,0	3,49; 1,95; 3,47; 1,25; 4,45; 3,03; 3,34
15	Л.	7,0; 5,4; 5,4; 5,2; 6,8; 6,8; 6,7	7,85; 9,2; 9,08; 10,96; 14,4; 8,56; 8,12
16	Вос.	5,4; 6,8; 7,0; 5,1; 5,4; 5,4; 5,0	9,4; 7,99; 9,99; 9,13; 7,91; 8,17; 10,7
17	Под.	5,2; 5,0; 5,4; 5,4; 6,8; 5,4; 5,1	7,14; 7,36; 6,29; 7,31; 6,3; 6,2; 7,0
18	Кр.	4,8; 6,1; 6,6; 7,0; 6,9; 5,8; 5,4	9,5; 9,1; 4,99; 17,5; 15,2; 14,2; 7,1
19	Вик.	5,2; 5,0; 4,7	6,3; 10,0; 7,7
20	Ф.	6,2; 5,0; 5,2	4,0; 6,3; 3,5.

равновесия является нарушенной, а потому колебания аммиака не отвечают потребностям организма, т. е., говоря языком Гассельбальха, при эпилепсии зависимость РН: аммиачное число не будет выражаться гиперболической кривой.

Исходя из мысли, что в патогенезе эпилепсии, тетании и психоневрозов наблюдается много общего, мне было предложено зав. лабораторией А. М. Петрунькиной выяснить зависимость между РН и аммиачным числом у детей-психоневротиков, тем более, что в клинической картине детей-психоневротиков в значительном числе случаев наблюдается симптом Хвостека и другие симптомы, имеющие место и при тетании.

Нами обследовано 20 человек детей-психоневротиков, двое из них — повторно. Обследованные — мальчики, в возрасте от 9 до 14 лет.

Моча собиралась порционно в течение суток, приблизительно через 2 часа там, где это удавалось, но это удавалось далеко не всегда; ночная моча собиралась отдельно в виде одной порции. В общем в нашем распоряжении бывало от 3 до 8 порций суточной мочи. Дети находились на обычной санаторной диете. Моча консервировалась хлороформом или толуолом. В моче определялось РН колориметрически со штандартами Михаэлиса (Michaelis), аммиак по способу Фолина (Folin), общий азот по микрокьельдалевскому способу, описанному Пинкуссеном, и в большинстве случаев кислотность мочи, титрованием разведенной мочи щелочью с фенолфталеином.

Полученный фактический материал представлен на табл. 1. Для оценки отношения РН: аммиачное

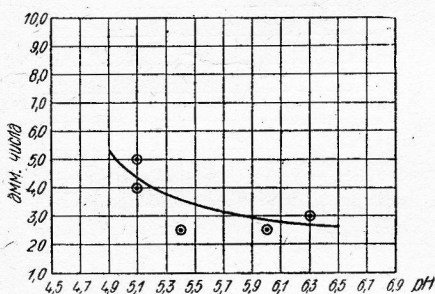


Рис. 2.

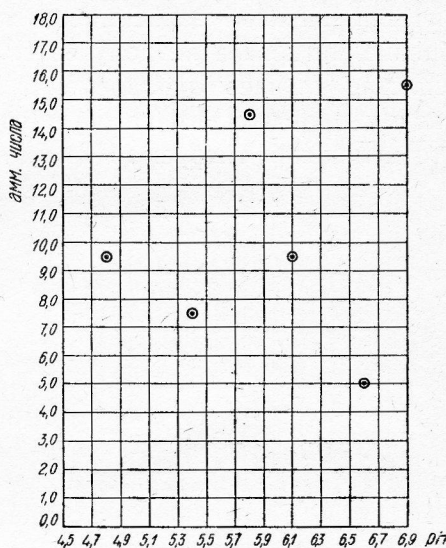


Рис. 3.

число мы в каждом случае изображали его графически по схеме, данной Гассельбальхом.

Переходя к характеристике полученного материала, мы должны сказать, что у обследованной группы детей в общем отношение РН: аммиачное число не укладывается в гиперболическую кривую, данную Гассельбальхом. Если в части случаев (опыты 1 – 6, табл. 1) мы можем говорить с известной натяжкой, что отдельные точки зависимости РН: аммиачное число имеют тенденцию располагаться около гиперболической кривой (рис. 2), то в остальных случаях этой тенденции не наблюдается.

Анализируя остальные случаи, мы видим или полную хаотичность в распределении отдельных точек (рис. 3) или намечающуюся зависимость между РН и аммиачным числом иного рода.

Так, рис. 4 изображает один из случаев, где отдельные точки отношения имеют тенденцию располагаться по вертикальной линии,

иначе говоря, при почти одном и том же РН наблюдаются значительные колебания аммиачного числа.

На рис. 5 представлен один из случаев противоположного типа, где при относительно небольших колебаниях аммиачного числа наблюдаются резкие колебания РН.

Попытка выяснить ту же зависимость статистическим методом (вычисления сделаны Научно-статистическим кабинетом института) дала следующие результаты: коэффициент корреляции между отклонениями от среднего РН и аммиачных чисел $= -0,05 \pm 0,09$, т. е. практически никакой зависимости между этими величинами при общей оценке материала не получается. Как уже упоминалось выше, в большинстве случаев одновременно с определением РН и аммиачным числом определялась также титруемая кислотность мочи. Считается, что изменения титруемой кислотности и аммиака должны протекать,

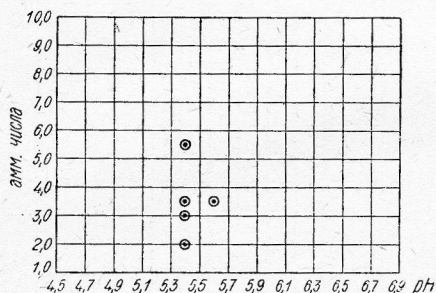


Рис. 4.

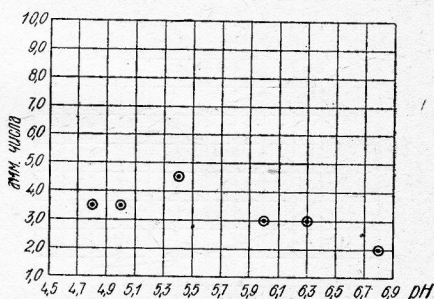


Рис. 5.

приблизительно, параллельно. На нашем материале коэффициент корреляции между отклонениями от среднего кислотности и аммиака $= +0,55 \pm 0,07$, т. е. имеется достоверная прямая зависимость между этими величинами.

Сопоставляя форму отношения РН: аммиачное число с наличием или отсутствием симптома Хвостека как одним из показателей соматической возбудимости, мы не нашли ясной зависимости между этими феноменами. Также не удалось подметить какой-либо зависимости между значением AR и характером отношения РН: аммиачное число.

Таким образом, суммируя наш материал, мы должны сказать, что в общем у обследованной нами группы детей-психоневротиков не наблюдается установленной Гассельбальхом для нормальных людей зависимости между РН и аммиачным числом. Иначе говоря, регуляция кислотно-щелочного равновесия у этих детей за счет аммиака, resp. азотистого обмена является нарушенной.

Выше уже говорилось, что кардинальную роль в азотистом об-

мене играет печень. Следовательно, мы должны предположить, что и у наших детей эта функция печени является нарушенной, т. е. нарушена за счет азотистого обмена регуляторная и барьерная функции печени к изменениям щелочно-кислотного равновесия.

С другой стороны, несомненно у психоневротиков имеется нарушение функции параситовидных желез. За это говорят как наличие симптома Хвостека и других, указывающих на повышение нервно-мышечной возбудимости, так и данные Каллиниковой (17), говорящие о неустойчивости у них кальциевого уровня крови.

Как связать эти факты? Здесь мы должны вспомнить, что уже давно некоторые исследователи обратили внимание на сходственность симптомов, наблюдающихся у экковских собак при кормлении мясом и симптомами у собак, лишенных параситовидных желез [(Бенесевич) (18), Фруэн (Frouin) (19)].

В последние годы этот вопрос у нас подробно разрабатывался Савичем, Веселкиным, Веселкиной, Судаковой и др. Дело в том, что мясная диета способствует проявлению после удаления параситовидных желез припадков тетании, молочная, напротив, предохраняет от них, подобно тому, как молочная диета способствует выживанию экковских собак, а мясная вызывает у них типичную интоксикацию с судорогами. Дача кальциевых солей экковским собакам и собакам без параситовидных желез предохраняет от наступления припадков даже на мясной диете.

Эти факты дали основание думать о понижении барьерной роли печени при экспериментальной тетании. Веселкин, Веселкина-Судакова и Савич (20) показали, что после удаления всего параситовидного аппарата наступает понижение барьерной функции печени: понижается способность к образованию эфиросерных соединений при введении *per os* гидрохинона. Дача кальция значительно повышает синтез этих соединений [Стефанович (21)]. Также при пропуске через изолированную печень животного, взятую во время припадка экспериментальной тетании, дефибрированной крови [Карлсон и Джекобсон (Carlson a. Jacobson) (22)] или Рингер-Локковского раствора [Горбунова (23)] захватывание аммиака печенью значительно уменьшается по сравнению со здоровым животным. Прибавка кальциевых солей улучшает захватывание аммиака.

С другой стороны, уже давно был высказан взгляд, что тетания возникает вследствие интоксикации рядом азотистых веществ, из которых серьезного внимания заслуживает только гуанидин. Дрэгштедт [(24) Dragstedt] же считает, что тетания является следствием кишечной аутоинтоксикации. Особая диета из хлеба, молока и молочного сахара, под влиянием которой уменьшалось образование ядови-

тых продуктов гниения белков в кишечнике, предотвращала или уменьшала приступы тетании, несмотря на низкий уровень кальция крови. Таким образом и здесь вопрос сводится к понижению барьерной функции печени после удаления парашитовидных желез.

И, наконец, большой интерес представляют данные Бисгарда и Нервига (25), изучавших кривые Гассельбальха при паратиреопривной тетании. Оказывается, что при этом состоянии всегда наблюдается расстройство азотистой регуляции в моче (гиперболы нет). Но достаточно дать экстракт Коллипа (Collip), чтобы регуляция восстановилась. Авторы думают, что гормон паратиреоидов регулирует обмен аммиака в организме. На этом основании ими высказывается предположение, что при эпилепсии, тетании и неврозах с нарушением регуляции аммиака нужно считаться с плохой функцией паратиреоидов.

Приведенные литературные данные в достаточной степени освещают вопрос о взаимоотношении парашитовидных желез и печени. Исходя из них делается понятным, почему у психоневротиков на ряду с расстройством функции парашитовидных желез наблюдается нарушение функции печени, по крайней мере по отношению к регуляции щелочно-кислотного равновесия за счет азотистого обмена.

Это обстоятельство, с нашей точки зрения, может иметь значение для профилактики и терапии психоневрозов. Терапия детей-психоневротиков должна иметь в виду не только расстройство функции парашитовидных желез. Конечно, хлористый кальций и „подкисляющие“ средства (хлористый аммоний, кислота и др.) должны применяться в первую очередь, поскольку у этих детей имеется склонность к алкалозу, поскольку кальций крови их мало активен. Кроме того, как мы видели из литературного обзора, кальций активирует пониженную функцию печени. Может быть, судя по данным Джонса Рапортта и Ходса [Jones Rapoport a. Hodes (26)] рационально было бы давать этим детям пищу очень богатую витамином D, так как эти авторы нашли, что большие количества этого витамина предотвращают наступление тетании и улучшают состояние Са крови у паратиреоид эктомированных собак. Вероятно, этот витамин в состоянии также компенсировать и недостаточность этих желез. Но, с другой стороны, надо обратить внимание на возможность кишечной аутоинтоксикации у психоневротиков. Если правильно высказанное нами предположение о понижении у психоневротиков барьерной функции печени, особенно по отношению к азотистым веществам, то надо по возможности уменьшить в их диете мясо, которое способствует развитию гнилостных процессов в кишечнике. И, может быть, в некоторых случаях психоневрозов можно было бы достигнуть успеха терапией по Мечникову.

Выводы.

1. У детей-психоневротиков не наблюдается в большинстве случаев установленной Гассельбальхом для нормальных людей и детей старше 7 лет зависимости (гиперболы) между РН и аммиачным числом мочи, иначе, говоря, регуляция кислотно-щелочного равновесия у этих детей за счет аммиака, resp. азотистого обмена является нарушенной.

2. В эндокринную формулу психоневротиков, повидимому, следует включить не только нарушение функции паращитовидных желез, но частично и печени.

3. В терапии и профилактике психоневрозов следует иметь в виду возможность кишечной аутоинтоксикации и понижения барьерной функции печени.

Поступило в Редакцию

6 мая 1930 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Ненцкий, Павлов, Салазкин, Залесский. Цит. по Словцову. Руководство для клинич. исследования мочи. 1918. — 2. Ган, Массен, Ненцкий, Павлов. Архив биол. наук, т. I, 1892. — 3. Котляр. Архив биол. наук, т. II, 1893. — 4. Залесский, Ненцкий и Павлов. Архив биол. наук, т. IV, 1896. — 5. Ненцкий и Павлов. Архив биол. наук, т. V, 1897. — 6. Салазкин. К вопросу о роли печени в образовании мочевины у млекопитающих животных. Дисс., 1897. — 7. Camerer. Zeitsch. f. Biol., 43, 1902. — 8. Балаховский. Микрохимический анализ крови и его клиническое значение, 1930. — 9. Hasselbalch. Bioch. Zeitschr. 74, 1916, 18. — 10. Bisgaard et Noervig. C. R. S. B. 89, p. 803, 1923. — 11. Noervig et Larsen. C. R. S. B. 89, p. 999 1923. — 12. Rafflin. C. R. S. B. 92, p. 1361, 1925. — 13. Rafflin. Ibidem, p. 1429. — 14. Polonovski et Boulanger. C. R. S. B. 98, p. 522, 1928. — 15. Polonovski et Boulanger. Ibidem, p. 963. — 16. Polonovski et Boulanger. Ibidem, p. 1427. — 17. Каллиникова. Калий и кальций крови у детей психоневротиков. Русск. физиол. журнал, т. XIII, № 4—5, 1930. — 18. Бенесевич. Южно-русс. мед. 1894. — 19. Frouin. C. R. A. S. 148, 1908. — 20. Веселкин, Савич и Судакова-Веселкина. Извест. научн. инст. им. Лесгафта. V. — 21. Стефанович. Арх. биол. наук, т. 28, в. 3, стр. 291, 1928. — 22. Carlson a. Jacobson. Am. j. physiol. 28. Цит. по Савичу. Роль паращитовидных желез. Врач. газ., 1927. — 23. Горбунова. Арх. биол. наук. 27. — 24. Dragstedt. Endocrinology, 8, 1924, Am. j. phys. 77. Цит. по Винсенту Внутренняя секреция, 1928. — 25. Bisgaard et Noervig. C. R. S. B. 1928, p. 1534. — 26. J. Rapoport a. Hades. S. biol. Chem. 86, 1930, p. 267.

ÜBER DIE ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN DER AMMONIAKZAHL UND DER AKTIVEN AZIDITÄT DES HARNS BEI PSYCHONEUROTISCHEN KINDERN (ÜBER DIE HYPERBEL VON HASSELBALCH BEI PSYCHONEUROTISCHEN KINDERN).

Von *G. D. Oblaszow*.

Aus dem biochemischen Laboratorium des Institutes für Kinderfürsorge
in Leningrad.

Die von Hasselbalch für normale Menschen und Kinder über 7 Jahre festgestellte Abhängigkeit (hyperbolische Kurve) zwischen PH und der Ammoniakzahl des Harns wird in den meisten Fällen bei psychoneurotischen Kindern nicht beobachtet.

Dieser Umstand gestattet die Vermutung auszusprechen dass in die endokrine Formel der Psychoneurotiker nicht nur die Funktionsstörung der Epithelkörperchen, sondern auch teilweise der Leber (Regulation des Säurebasengleichgewichts auf Kosten des Stickstoffwechsels) einzuschliessen ist.

ЗАХВАТЫВАНИЕ ПИЩИ И ПИТАНИЕ МЕДУЗ *AURELIA AURITA* L. В СВЯЗИ С РАБОТОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ.

(Экспериментальные наблюдения.)¹

И. А. Ветохин.

Из физиологической лаборатории Пермского гос. университета и физиологического отделения Мурманской биологической станции.

Введение.

В жизни каждого животного процессы добывания и захватывания пищи, ее переваривания и ассимиляции имеют исключительно важное значение, между тем эти процессы даже с чисто физической стороны недостаточно изучены у наиболее распространенных и древнейших форм животного населения земли, какими являются медузы.

Существующие в литературе мнения относительно захватывания добычи и способов питания у гидроидных и сцифоидных из кишечнополостных страдают или крайней неполнотой и неясностью или серьезными противоречиями. В большом руководстве Кюкенталя (Kükenthal) (1) в статье Броха (H. Broch) эти процессы жизни у гидроидных и медуз или обходятся молчанием или говорится кратко (стр. 422) следующее: „Питание гидроидов преимущественно животное. Добыча захватывается щупальцами и убивается или приводится в состояние паралича крапивными кистками и при помощи движения щупалец подносится к ротовому отверстию“. В той же статье о питании этих животных говорится дальше (стр. 469) следующее: „Пищевые раздражения вызывают реакцию движения манубриума по направлению к источнику раздражения. Они (Narcomedusae) питаются во всяком случае преимущественно животной пищей и по всей вероятности щупальцы играют активную роль при захватывании пищи“.

Иначе представляет себе процесс захватывания добычи у сцифоидных Юэкскюль (J. v. Uexküll) (2). Этот автор, говоря о *Rhizostoma pulmo*, утверждает, что во время сокращения колокола медузы

¹ Доложено на собрании научных сотрудников и студентов на Мурманской биол. станции 22-августа 1929 г.

пищеварительная полость ее увеличивается, вода с добычей всасывается через узкие отверстия манубриума, а во время расслабления зонта медузы эта полость уменьшается, вода выходит, но уже лишенная организмов, которые в пищеварительной полости медузы затем подвергаются перевариванию. Если бы процесс захватывания добычи у медуз совершался по этому принципу, то животное должно было бы всасывать и выгонять морскую воду в громадных количествах, чтобы из нее добыть достаточное количество пищи, и организм *Rhizostoma* представлял бы собою своеобразный механизм, у которого энергия сокращения колокола не идет всецело на перемещение животного в окружающей среде, а и на то, чтобы всасывать и выбрасывать воду при каждом сокращении и расслаблении зонта. Такое животное было бы необычайно затруднено в своих движениях, так как его организм представлял бы собою насос с всасыванием и выбрасыванием воды, и энергия сокращения зонта медузы для перемещения животного в своей среде терялась бы совершенно напрасно. Таким путем объяснить с механической точки зрения процесс захватывания пищи у этих животных трудно. Тем более невозможно этим путем объяснить захватывание добычи у *Aurelia*, у которых пищеварительные полости относительно малы, соединяются лишь узкими гастрогенитальными каналами с внешней средой и на которых подобного расширения и сужения пищеварительных полостей при сокращении зонта медузы не существует.

Мои инъекции кровью в пищеварительные полости медузы с последующим наблюдением свободно плавающего в большом аквариуме животного обнаруживают, что инъецированная и движущаяся в гастроваскулярной системе кровь удерживается животным и не выбрасывается толчками, как можно было бы ожидать согласно представлению Юэкскюля.

Брандт (Brandt) (15), выясняя вопрос о захватывании добычи медузами, придавал громадное значение рукам или манубриуму и приписывал им сосущие свойства, но механизм этого свойства автору остался неясен.

С другой стороны большие величины обмена у водных животных дали повод Пюттеру (A. Pütter) (3) составить совершенно иное представление об их питании. Пюттер указывает по поводу пищи *Rhizostoma*, что если бы они не были способны поглощать органическую пищу, растворенную в морской воде, то погибли бы с голода. Эту пищу в воду выделяют водоросли, следовательно, водные животные способны из весьма разбавленных растворов питательных веществ в морской воде аккумулировать их и на их счет расти, достигать половой зрелости и размножаться. Такое необычное представление о процессе питания водных животных, сближающее их с водными растениями,

могло возникнуть только вследствие неясности и недостаточной изученности основных процессов захватывания добычи и ее использования у водных животных. Чисто морфологические приемы исследования также не могут удовлетворительно выяснить вопрос о захватывании пищи медузами. Так, например, в пищеварительных полостях медуз *Rhizostoma Stiasyi* (Stiashy) (4) находил по преимуществу ракообразных из *Copepoda*, *Amphypoda*, *Isopoda*, которые, по этому автору, и составляют основную пищу медуз, но вместе с тем возможно, говорит автор, что эти ракообразные там паразитируют или ищут себе приюта, так как он находил их там постоянно в неперевааренном виде.

Ближе всех к вопросу о механизме захватывания добычи и ее передвижения у медуз *Pelagia* подошел Боцлер (Bozler) (5), видевший на физиологических опытах, что вырезанные куски руки медузы перемещаются, ползут по подставке, на которой они находятся. Во время этого перемещения автор заметил нежные, казавшиеся ему неправильными, мышечные движения. Боцлер считает, что необходимы точные исследования анатомического строения для понимания механики этого перемещения, так как в литературе он не нашел об этом никаких данных. Явления движения Боцлер наблюдал, если клал кусочек рыбьего мяса на отрезок руки медузы: кусочек мяса прежде всего приклеивался слизью, затем перемещался на поверхности руки к ее основанию. Кусочек водоросли вначале также приклеивался, а затем сбрасывался, но если он был смочен соком рыбьего мяса, то так же как и мясные кусочки двигался по руке к ее основанию. Этот опыт решает вопрос относительно несомненного животного питания медуз. Опыты Боцлера на цельном животном устанавливают захватывание пищи щупальцами, от которых рука берет кусочек рыбьего мяса и через несколько минут переправляет его в пищеварительную полость.

Мои ежегодные занятия по летам, в течение 5 лет, на Мурманской биологической станции дали возможность проделать огромное количество опытов над способами захватывания пищи, механизмом ее переваривания и ассимиляции у медуз *aurelia aurita* L.

Уже в одном из первых своих исследований о работе мерцательного эпителия в гастроваскулярной системе медуз *aurelia* (6) я заметил, как велика роль этого эпителия в распределении и переваривании пищи, введенной в пищеварительные полости. Последующие излагаемые здесь наблюдения с большой наглядностью убеждают в том, что роль мерцательного эпителия не ограничивается только распределением пищи и интрацеллюлярным перевариванием ее в гастроваскулярной системе медуз. Мерцательный эпителий имеет у этого животного несравненно большее распространение, выстилает также поверхность рук и щупалец медуз и при захватывании добычи и ее передвижении в

пищеварительные полости имеет исключительное и решающее значение. Мои наблюдения на изолированных органах и различных кусках тела медузы обнаружили, что каждый амебоцит медузы, очутившись на поверхности, может превратиться в жгутиковую клетку с постоянным, правильным и весьма оживленным движением жгутика. Движение это совершается с значительной силой, которая может передвигать относительно большие массы тела.

МЕТОДИКА.

Опыты и наблюдения велись мной как на отдельных клеточных скоплениях, кусках мезоглеи и органах, так и на цельных здоровых медузах.

Для наилучшего опознавания движений мерцательного эпителия мне служила в качестве вспомогательного средства, как и в прежних моих опытах, свежая кровь и свежие кровяные сгустки рыб. Эти средства оказались в высшей степени удобными, так как кровь в микроскопе и кровяные сгустки невооруженным глазом превосходно видимы и в то же время являются отличной пищей медуз. Кровь бралась от морских рыб (от бычка — *Muohoscephalus Scorpius*, реже от камбалы и др.). С целью добывания крови брался живой бычок весом около 400—500 г, от которого можно получить от 5 до 10 см³ крови и некоторое количество кровяных фибриновых нежных сгустков. Для опытов применялись мною только свежие сгустки, так как свертывание крови морских рыб (бычок) по моим наблюдениям имеет обратимый характер: через сутки стояния кровяные сгустки сильно уменьшаются или совершенно исчезают, превращаясь снова в жидкую кровь.

Непосредственно добывание крови осуществлялось следующими приемами: у рыбы разрушается головной мозг (разрушения спинного мозга не требуется), а затем производится вскрытие околосердечной полости и обнажение сердца с аортой. Отпрепарованная аорта зажимается клемпинцетом, перерезывается выше зажатого участка; в это время сокращающееся сердце и околосердечные венозные сосуды наполняются большим количеством крови, которая сердечными сокращениями выгоняется затем в маленькую фарфоровую чашечку с носиком. При этом собирании крови рыбу следует приподнять хвостом кверху, а отрезок аорты удерживать у носика чашки все время, пока вытекает кровь. Рыбья кровь быстро свертывается и потому уже во время выпускания ее надлежит сбивать до полного свертывания, которое наступает через 1—2 минуты; сгустки отделяются в особую посуду. Из этих сгустков вырезаются кусочки любой потребной величины, площадью от 1 до нескольких десятков мм, для наблюдений невооруженным глазом на цельных медузах, а кровь употребляется при микроскопическом наблюдении движений мерцательного эпителия на изолированных органах или синцитиях. Оптические системы при этих наблюдениях употреблялись следующие: окуляр 2 или 4 и объектив 3 или 4 Leitz.

Если наблюдения велись на цельных здоровых медузах, то последние помещались в большие аквариумы с морской водой емкостью в 20—30 л. Вода непроточная. При наблюдениях в микроскопе на вырезанных органах медузы или ее клеточных скоплениях таковые помещались в часовые стекла подходящей величины или на предметные стекла. Если нужно было вести наблюдения в микроскопе на здоровом животном, то необходимо было его иммобилизовать, чтобы избавиться от спонтанных сокращений. Для этой цели применялись самые

слабые виды наркоза, а именно: 1) морская вода насыщалась углекислым газом, который согласно указаниям Ромэнса (Romanes) (7) подавляет спонтанные сокращения медуз. Подливая этой воды достаточное количество в сосуд, в котором приготовлено животное для наблюдений, мы обеспечиваем иммобилизацию животного на 10—15 мин., после чего нужна новая порция насыщенной CO_2 воды для того, чтобы парализовать возникающие спонтанные сокращения; 2) прибавка небольшого количества магниевой соли 2—3% концентрации вызывает полную остановку сокращений медуз, как это было изучено А. Мейером (Meuer) (8). Мною применялся 2% раствор MgCl_2 . 3—5 см³ этого раствора прибавлялись в сосуд с животным, и последнее было иммобилизовано на неопределенно долгое время. Сосуд имел форму большого часового стекла. При длительных наблюдениях на цельном животном магниевому наркозу надлежит отдать предпочтение. Эти приемы иммобилизации, повидимому, не оказывают вредного действия на работу мерцательного эпителия. Наркоз, о котором благоприятно отзывался Видмарк (E. Widmark) (9), в виде слабого раствора эфира в морской воде мною не применялся.

1. Амебоциты или лейкоциты медуз, их соединение и движения.

Получить у медуз в изолированном виде амебоциты очень легко, следует лишь изрезать или измельчить в морской воде любой кусок из тела медузы, и тогда в воду выйдут из медузы круглые клетки, без всяких признаков отростков у них, располагающиеся отдельно друг от друга (рис. 1, *a*). Некоторые из этих амебоцитов, повидимому, наиболее жизнеспособные, скоро соединяются по 2, по 4, по 6—8 и более, как это обозначено на рис. 1 — *b*, *c*, *d*, *e*. Как только произойдет соединение амебоцитов в группы, так сейчас же обнаруживается у них бойкое движение: весь маленький клубочек клеток вращается и, кроме того, совершает поступательное движение в ту или иную сторону. Присмотревшись внимательнее на предметном стекле (с покровным) к таким клубочкам из клеток, обнаруживаем при увеличении в 200—250 раз и сильном диафрагмировании ясно видимые оживленно сокращающиеся жгутики по одному у каждого амебоцита. Длина протоплазматического жгутика равняется примерно поперечнику самой клетки.

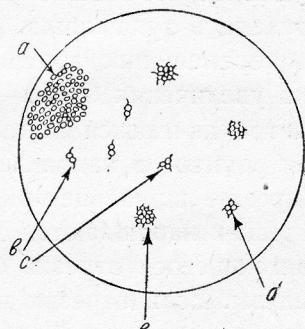


Рис. 1.

Явление диссоциации амебоцитов и последующего их соединения было наблюдаемо на губках Вильсоном, Мюллером, Маасом и Мечниковым, причем Вильсон (10) выращивал эти клеточные скопления и доводил их до состояния взрослых губок. Наблюдений этого рода на кишечнополостных мною в литературе не найдено.

Таким образом любой амебоцит, оказавшийся на поверхности клубочка клеток, имеет протоплазматический жгутик, служащий органом движения. Эти движения жгутиков имеют у маленького клубочка клеток вполне согласованный координированный характер. Так как никакая нервная система их не объединяет, то надо полагать, что координация движений этих жгутиков происходит гуморальным путем, а самое соединение амебоцитов в группы принадлежит к явлениям хемотактического характера.

2. Движение мерцательного эпителия на поверхности щупалец.

Любые щупальцы медузы *aurelia*, будучи изолированы от организма, производят самостоятельные движения иногда достаточно бойкие, большею частью спокойные, медленные и совершенно правильные. После отрезывания от зонты медузы щупальцы завиваются в спираль, причем утолщенная часть обычно будет снаружи, конец щупальца заворачивается несколько внутрь. Отрезанное щупальце принимает форму, напоминающую форму аммонита, и движется в морской воде по кругу утолщенным своим концом или своим основанием вперед. Если взять в часовое стеклышко несколько таких щупалец в морской воде и прибавить туда каплю разбавленной морской водой рыбьей крови, то по перемещению эритроцитов можно отлично видеть в микроскопе, при увеличении в 50—100 раз, как жгутики мерцательного эпителия быстро двигаются на поверхности щупальца, прогоняя ближайший слой эритроцитов в направлении от основания щупальца к его концу. Если разрезать щупальце пополам или на несколько частей, то на всех этих отрезках наблюдаются движения по тому же правилу: головной частью двигающегося отрезка будет та часть щупальца, которая ближе к зонту медузы. Если отрезки щупалец будут коротки, то они не будут завернуты в спираль, а будут иметь лишь слегка изогнутую форму, и при своем движении описывают большую окружность, границы которой обыкновенно выходят за пределы видимого поля в микроскопе.

Все эти щупальцы, помимо движения, обусловленного мерцательным эпителием, способны проявлять различные червеобразные движения в виде разгибания и сгибания их, сокращения или расслабления, но эти грубые движения обусловлены присутствием в их стенках гладких мышечных элементов. Эти движения нельзя смешивать с движением изолированных щупалец от мерцательного эпителия, так как сокращения гладких мышечных волокон не могут у этих щупалец сообщить им равномерно-поступательный характер.

Щупальцы, расположенные в пищеварительных полостях, будучи вынуты оттуда пипеткой с изогнутым носиком, через гастрогениталь-

ный канал пищеварительной полости, обнаруживают совершенно те же явления оживленной работы мерцательного эпителия и по тому же правилу: мерцательные движения жгутиков направлены от расширенной части или основания щупальца к его концу, а перемещение щупальца в морской воде происходит так, что основание щупальца оказывается всегда головным концом, а окончание щупальца, — хвостовым концом.

Рис. 2 воспроизводит два свежеизолированных краевых щупальца различной величины. Стрелкой указано направление их вращательного движения: головным концом служит расширенная часть щупальца.

Характер движений мерцательного эпителия на щупальцах, расположенных в виде бахромы на руках животного, совершенно иной: при наблюдении в микроскопе при тех же условиях кровяные тельца с большой быстротой бегут от заостренной части щупальца к его основанию и далее вдоль руки. Это движение является движением мерцательного эпителия, направленным от вершины щупальца к расширенной части его, т. е. к основанию. Таким образом движение жгутиков мерцательного эпителия на щупальцах руки является обратным по сравнению с движениями мерцательного эпителия всех остальных щупалец.

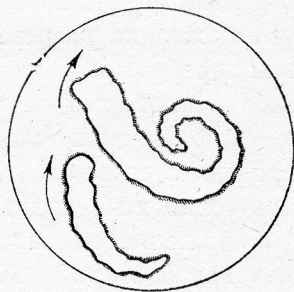


Рис. 2.

Движения мерцательного эпителия на щупальцах происходит непрерывно и лишь во время грубого механического или иного раздражения или в момент быстрого спонтанного сокращения гладкой мускулатуры щупалец происходит внезапная остановка движений мерцательного эпителия, который лишь медленно после этого возобновляет свою прежнюю деятельность.

Было бы ошибкой думать, что в течение всей пелагической жизни животного мерцательный эпителий медуз работает именно в том направлении, как это указано выше. Половозрелая и оплодотворенная самка обнаруживает и на руках и на щупальцах руки движения мерцательного эпителия противоположного направления: тогда передвижение дробящихся яиц происходит от гастрогенитальной полости вдоль руки к бахrome щупалец руки. В этом легко убедиться при помощи фибринового сгусточка крови: положенный кусочек сгусточка на руку у такого половозрелого животного движется не к пищеварительной полости, а обратно — к концам щупалец руки. Изменение направления движения мерцательного эпителия обусловлено причинами гуморального порядка: у половозрелого и оплодотворенного животного появляются гормоны, изменяющие движение мерцательного эпителия в противоположном смысле.

3. Существует ли движение мерцательного эпителия на экс-и субумбреллярной поверхности зонта медуз?

Самый зонтик медузы, его внешняя и внутренняя часть, покрыт эпителием и можно было бы ожидать, что и здесь легко обнаружить движение мерцательного эпителия. Однако, как правило, положенный фибриновый сгусточек на экс-или субумбреллярную поверхность медуз находится в покое и по этому сгусточку крови движения заметить не удается. Для того чтобы видеть, имеется ли какое-нибудь движение на суб- или эксумбреллярной поверхности у медуз, мною выкраивались бритвой секторы из мезоглеи. Эти секторы толщиной в полсантиметра помещались в часовое стекло с морской водой так, чтобы кусок медузы лежал на разрезе, а поверхность суб-или эксумбреллярная находилась ребром к наблюдателю. При таких условиях при помощи капли разбавленной рыбьей крови удалось обнаружить очень слабое движение прилежащего слоя крови по направлению от центра медузы к периферии ее зонта, т. е. к краевым щупальцам. Движение это было достаточно ясно видимо на границе поверхности медузы и жидкости. Это движение одинаково слабо как с эксумбреллярной, так и субумбреллярной стороны. Понятно, что такие большие отрезки зонта медузы находились во все время наблюдения в полном покое и не совершали никаких движений подобно описанным движениям у щупальцев.

4. Движение кровяных сгустков по рукам медузы в гастрогенитальные полости.

В гастрогенитальных полостях медузы *aurelia* можно иногда наблюдать переваривающихся животных значительной величины. Так, мною были замечены дважды небольшие креветки (*Crangon vulgaris*), переваривающиеся в гастрогенитальных полостях *aurelia*. У медуз *Suapea* при вскрытиях в их громадных пищеварительных полостях я неоднократно видел мальков рыбы от 3 до 5 см длины, причем эти мальки были в состоянии полупереваренном и потому вида, к которому принадлежат эти мальки, определить было нельзя. Несомненно, медузы представляют собой плотоядные существа, которые отлично справляются с задачей вовлечения в пищеварительные полости быстро передвигающихся животных значительной величины. Как такие животные могут попасть в пищеварительные полости медуз? У тех же *Suapea* можно без труда наблюдать мальков рыбы, плавающих между густой сетью щупалец. Некоторые наблюдатели этого феномена полагают, что здесь мы можем заподозрить симбиоз рыбы и медузы, причем первая ищет защиты от всякого рода врагов под покровом стрекательных органов медузы. Эта точка зрения не может быть приемлема, так как один

из предполагаемых симбионтов все же попадает в пищу другому. Каждый наблюдатель этого предполагаемого симбиоза может видеть как мальки рыбы беспомощны и как слабо они двигаются: они обычно попадают в сачок вместе с медузой и не имеют силы уйти куда-нибудь от медузы, так как они находятся в полупарализованном состоянии, близком к полной иммобилизации. Стрекательные органы *Cyanea* обрушиваются со всей силой на нежные покровы мальков, и как только они будут достаточно иммобилизованы, так медуза переправляет их в пищеварительную полость. Из 27 медуз *Cyanea*, вскрытых мною, у 4 найдена рыба молодь в пищеварительной полости в полупереваренном состоянии. В этом захватывании крупной добычи мерцательный эпителий, надо полагать, выполняет исключительную роль. Чтобы обнаружить работу мерцательного эпителия, мною проделывались сериями следующие опыты. На различные части рук одной и той же медузы *aurelia* накладывалось по одному сгусточку крови. Эти сгустки легко и нежно приклеиваются слизистым веществом, а затем через некоторое время начинают двигаться к ротовому отверстию и в гастрогенитальный канал. Тот сгусточек, который ближе бывает расположен к ротовому отверстию, движется первым и первым же попадает в гастрогенитальную полость. Прочие сгустки идут в том же порядке. Чем ближе к ротовому отверстию, тем быстрее происходит движение сгустков. Скорость этого движения мною определялась от 2 до 6 мм в 1 мин. Если сгусточек попадает в середину руки между нежной бахромой щупалец, то скорость движения сгусточка может дойти до 1 см в мин. и даже больше. В этом случае скорость движения сгусточка по крайней мере удваивается, так как плоский сгусточек испытывает воздействие мерцательного эпителия с обеих сторон. Величина сгусточка имеет известное значение для скорости движения, так как при большой величине сгусточка его движение в пищеварительной полости происходит несколько медленнее. Но все же сгусточек любой величины отлично движется по руке. Мне приходилось наблюдать сгустки площадью до 0,5 см², передвигавшиеся по рукам медузы к гастрогенитальному каналу, в котором они, вследствие их большой величины, заполнивши сплошь канал, долго не могли продвинуться в полость медузы. Но все же такие большие сгустки спустя иногда час или два оказывались в пищеварительных полостях медузы.

Далее мною замечено, что каждая рука обслуживает движениями мерцательного эпителия по преимуществу только свою полость. Известно (11), что число пищеварительных полостей и число рук находится в строгом соответствии между собой. Если имеются 3 полости, вместо обычных 4, то и число рук точно 3; если полостей 6 или 8, то столько же и рук у медузы *aurelia*. Этот факт можно объяснить

тем, что рука и гастрогенитальная полость медузы развиваются из одних и тех же эмбриологических элементов и в своей дальнейшей службе животному рука и полость выполняют одни и те же физиологические функции: во время роста животного до полной половой зрелости они служат для питания, при оплодотворении (у самок) те же органы принимают деятельное участие в выделении из полости оплодотворенных и дробящихся яиц. Мерцательный эпителий в этих актах принимает исключительное участие.

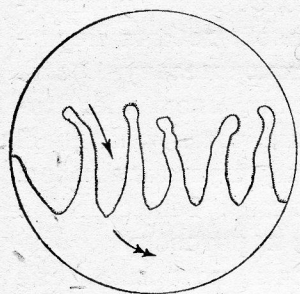


Рис. 3.

Целая серия моих наблюдений свидетельствует о том, что если медуза лежит в сосуде субумбреллярной стороной кверху, то кровяной сгусточек пойдет, вероятнее всего, в полость, лежащую слева от основания руки. Так, у 20 медуз по 4 полости и 4 руки, всего 80; в 59 случаях (74%) сгусточек с руки попадал в полость слева и в 21 случае (26%) сгусточек шел в полость по иному направлению.

Другая серия моих опытов устанавливает возможность захватывания добычи щупальцами зонтика и перевод этой добычи на руку. Кровяные сгусточки, подносимые к щупальцам, схватываются ими тем же слизистым веществом, что и на руках. Около каждого сгусточка может завиться маленький клубочек из нескольких щупалец, и в этом положении дело остается иногда долго. Через полчаса и более ближе расположенная к захваченному сгусточку рука подвигается к нему, сгусточек легко переклеивается к руке на ее конце и идет сначала медленно, а затем все с большим ускорением, движимый мерцательным эпителием по направлению к пищеварительной полости, обслуживаемой этой рукой. Эти опыты с передачей сгусточка от краевых щупалец зонтика идут так же верно, как и в случае нанесения сгусточка непосредственно на руку животного.

5. Изменение движений мерцательного эпителия.

Описанные выше движения мерцательного эпителия медузы обеспечивают ей непрерывный приток питательного материала, но эти движения подвержены следующим изменениям. Во-первых, грубое механическое раздражение животного вызывает характерную защитную реакцию его с выделением обильного количества слизи. В этот момент животное способно отпустить свою добычу, отделить ее от себя вместе со слизью. Это есть отвергающая реакция медузы. Во-вторых, наступление половой зрелости и оплодотворение не только приостанавливает обычную работу мерцательного эпителия, но меняет

направление его работы на обратное, т. е. движение мерцательного эпителия на руках в этом случае происходит в направлении от гастрогенитальных полостей по руке к ее периферии из бахромы щупалец. В этом периоде надо полагать животное (самка) больше не питается, так как и фактически в ее гастрогенитальных полостях в это время нельзя найти никакой пищи. Мои опыты с введением сгусточка крови половозрелой размножающейся самке в гастрогенитальный канал показывают, что движение сгусточка почти всегда идет из канала к руке и дальше к периферии.

Эти опыты производились на 4 половозрелых медузах. В 1-м случае сгусток крови перервался пополам, из этих половин одна, повидимому, чисто механически, проскользнула в гастрогенитальную полость и там лежала неподвижно, а другая все же вышла наружу.

О гастрогенитальных каналах, как путях для вывода половых продуктов, имеются работы Гудэй и Видмарка (Goodey и Widmark) (12). Первый из этих авторов обнаружил присутствие в этих каналах спермы и яиц и потому считает, что эти каналы служат выводными путями для половых продуктов. Видмарк оспаривает это утверждение, исходя из того, что рядом с гастрогенитальным каналом у *aurelia* располагаются по ту и другую сторону щелевидные каналы, которые в течение всей жизни животного служат выводными путями из гастрогенитальной полости и потому нет надобности в других путях для вывода половых продуктов, а в гастрогенитальном канале по его опытам господствует ток, направленный внутрь полости.

Мои опыты решают этот вопрос в том смысле, что направление работы мерцательного эпителия с наступлением полового созревания и размножения меняется в гастрогенитальном канале на обратное, и мне удалось в 2 случаях наблюдать под микроскопом на целой половозрелой медузе выходение яиц из полости через гастрогенитальный канал. В этом отношении наблюдения Гудэй нужно считать правильными.

Половое созревание у медуз *aurelia* сопровождается изменением всего внешнего вида: мезоглея зонта медузы при этом сильно утолщается как у самцов, так и в особенности у самок. Руки животного делаются значительно толще и массивнее. Работа мерцательного эпителия как фактор основного физиологического отправления изменяется в противоположном направлении у половозрелых и размножающихся медуз, повидимому, также под влиянием половых гормонов.

6. Пищеварение и питание медуз.

Для наблюдения за пищеварением и ассимиляцией у медуз мною производились инъекции кровью рыбы в гастрогенитальные полости.

Кровь рыбы обыкновенно разбавлялась морской водой в отношении 1:1 и инъецировалась в количестве 0,5—1 см³ в каждую полость.

Впервые инъекции кровью для наблюдений кровообращения у насекомых применил А. В. Леонтович (13). Этот же метод применен мною (14) для наблюдений за деятельностью мерцательного эпителия в гастроваскулярной системе медуз. Кровь рыбы оказалась материалом в высшей степени подходящим для кормления медуз. После инъекции кровь, прогоняемая мерцательным эпителием, медленно расходится по всей гастроваскулярной системе медуз. Скоро после инъекции в этой системе появляется значительное количество движущихся вместе с введенной кровью лейкоцитов самой медузы. Откуда появляются лейкоциты в радиальных каналах и повсюду в других местах, где есть кровь? Прежде всего за счет мерцательного эпителия самих радиальных каналов и полостей. Эту способность к превращению мерцательного эпителия губок в амебоциты наблюдал Мечников. А затем за счет прилежащих участков мезоглеи, откуда иммигрируют амебоциты в радиальные каналы.

Лейкоциты появляются в радиальных каналах иногда в столь большом количестве, что прилежащие участки мезоглеи под микроскопом кажутся обедневшими этими лейкоцитами (амебоцитами). Это явление особенно отчетливо удается наблюдать на некоторых участках часа 3—4 спустя после инъекции, когда уже произошло равномерное распределение крови по гастроваскулярной системе. Во время пищеварения в радиальные каналы, наполненные кровью, проникают отовсюду амебоциты и пожирают кровяные тельца рыбы, которые скопляются внутри амебоцитов иногда в весьма значительном количестве (до 10—20 штук).

Амебоциты, обычно по величине равные эритроцитам рыбы, делаются значительно больше, а некоторые становятся столь большими, что диаметр их становится в 5—6 раз больше первоначального своего диаметра или диаметра равного ему эритроцита рыбы, а объем соответственно увеличивается в кубе. Внутри многих гигантских амебоцитов, в самом их центре, накапливаются переваривающиеся эритроциты крови, облученные значительным слоем протоплазмы.

На многих амебоцитах увеличение объема может быть наблюдаемо и без присутствия внутри их эритроцитов крови. Переваривание внутри амебоцитов происходит в разное время, но все же для этого необходимо несколько часов. Мерцательный эпителий радиальных каналов также принимает деятельное участие в пищеварении: эритроциты инъецированной крови сначала приклеиваются к стенкам радиальных каналов, а затем проникают внутрь клеток эпителия, где подвергаются перевариванию.

У здорового животного обыкновенно перевариваются все эти эритроциты в 24 часа, а у менее жизнеспособного животного можно видеть еще непереварившиеся эритроциты рыбы в радиальных каналах через двое суток после инъекции.

После того как амебоцитами медузы большинство кровяных телец переварено, можно наблюдать знаменательную картину эмигрировавших амебоцитов из радиальных каналов в мезоглею. Вышедшие в мезоглею амебоциты сделались уже меньших размеров, но все же эти размеры оказываются явственно увеличенными по сравнению со всеми другими амебоцитами в мезоглее, отдаленно расположенными от радиального канала. Дальнейшее наблюдение судьбы амебоцитов, вышедших из радиальных каналов в мезоглею, показывает, что они делаются

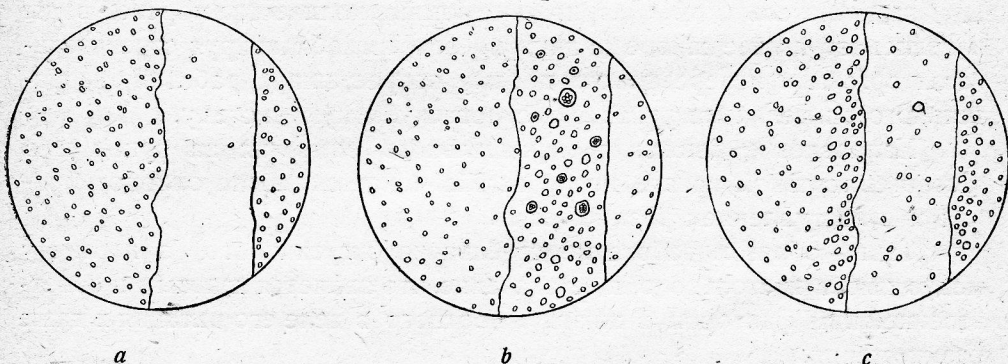


Рис. 4. Отрезок радиального канала. а. Перед инъекцией. б. Через 4 часа после инъекции. с. Через 18 часов после инъекции.

все меньше и через несколько часов принимают величину обыкновенных амебоцитов. Таким путем ткань мезоглеи обогащается питательным материалом за счет проникших из радиального канала амебоцитов.

На одной медузе описанные процессы прослежены от начала инъекции и до конца пищеварительного процесса и сделаны зарисовки наиболее типичного отрезка радиального канала. На рис. 4 (а, б, с), зарисовки в виду непрерывного движения и перемещения амебоцитов внутри радиального канала сделаны приблизительно, но общая картина передана верно.

Заключение.

Изложенные наблюдения над процессом захватывания добычи и ее перевариванием у медуз *aurelia* позволяют составить следующее представление об этих процессах.

Питание медуз безусловно животное. В захватывании добычи

принимают участие щупальцы зонта и руки медузы. Щупальцы, обильно снабженные стрекательными клетками, служат для того чтобы иммобилизовать попавшуюся добычу. Иммобилизованная жертва пассивно, без всякого сопротивления, переправляется сначала на руки, а затем в гастрогенитальные полости работой мерцательного эпителия рук. В гастроваскулярной системе животная добыча переваривается по принципу интрацеллюлярного переваривания. В этом принимают участие и клетки мерцательного эпителия и амебоциты мезоглеи, проникающие в радиальные каналы из прилежащих участков мезоглеи.

Увеличенные в объеме амебоциты проникают обратно в мезоглею и там отдают готовый питательный материал, принимая объем обыкновенного амебоцита мезоглеи.

При движении медузы в морской стихии густая сеть длинных щупалец тщательно просматривает огромные количества морской воды и извлекает из нее живое и движущееся, иммобилизируя стрекательными органами и переправляя добычу непрерывной работой мерцательного эпителия на руках в гастроваскулярную систему.

Направление движения мерцательного эпителия на руках и в гастрогенитальном канале медуз *aurelia* меняется после оплодотворения и с наступлением размножения.

Таким образом работа мерцательного (жгутикового) эпителия у медуз имеет настолько общее значение, что является главным и ответственным фактором в жизни животного в деле его питания и даже размножения.

Выводы.

1. Амебоциты медуз *aurelia* в высшей степени способны к соединениям из разрозненных клеток в клеточные синцитии; поверхностно расположенные клетки таких синцитиев своими протоплазматическими жгутиками бойко движутся и сообщают движение всему клубочку из клеток (рис. 1, *a*, *b*, *c*).

2. На поверхности любого щупальца медузы обнаруживается интенсивная работа мерцательного эпителия. Работа эта настолько велика, что изолированное щупальце передвигается в воде. Направление движения мерцательного эпителия у краевых и гастрогенитальных щупалец от их оснований к концам, а у щупалец руки — от концов щупалец к основаниям (рис. 2 и 3).

3. На руках медузы направление движения мерцательного эпителия от бахромы щупалец вдоль руки к ее основанию и в гастрогенитальный канал. Работой мерцательного эпителия на поверхности рук и в самом канале попавшая добыча переправляется в гастрогенитальную полость.

4. При наступлении оплодотворения и времени размножения (у самок) направление работы мерцательного эпителия на руках и в гастрогенитальном канале меняется на обратное. Причину этого изменения направления работы мерцательного эпителия следует видеть в половых гормонах.

5. Каждая рука обслуживает свою полость, и добыча, захваченная рукой, переправляется по преимуществу в ту полость, которая расположена слева от основания руки, если медуза обращена к наблюдателю субумбреллярной поверхностью.

6. На наружной и внутренней поверхности зонта медузы также обнаруживаются весьма слабые движения мерцательного эпителия, направленные от центра зонта к его периферии.

7. Добыча краевых щупалец медузы легко воспринимается руками, мерцательный эпителий которых и переправляет ее в гастрогенитальный канал и оттуда в полость.

8. Питание медузы *aurelia* животное, переваривание пищи интрацеллюлярное в амебоцитах и мерцательном эпителии гастроваскулярной системы. Амебоциты иммигрируют в полость радиальных каналов из эпителия стенок этих каналов и из прилегающей к ним мезоглеи. По окончании переваривания амебоциты уходят из полости радиальных каналов в мезоглею (рис. 4, 5 и 6), при этом уменьшаются в размерах, доставляя ткани мезоглеи и находящимся в ней амебоцитам питательный материал.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Kükenthal W. u. Krumbach Th. Handbuch der Zoologie. Bd. I, SS. 442, 469. 1923—1925, Berlin u. Leipzig. — 2. Uexküll I., Umwelt und Innenwelt der Tiere, S. 62—63. 1921 Berlin. — 3. Pütter A. Цит. из Kükenthal'я. Handbuch der Zoologie. Bd. I, S. 675. — 4. Stiasny. Цит. оттуда же, стр. 675. — 5. Bozler E. Ztsch. für vergleich. Physiol., Bd. 4, S. 797, 1926. — 6. Ветехин И. А. О работе мерцательного эпителия гастроваскул. системы медузы *Aurelia aurita* L. Работы Мурманск. биол. станции, т. II, стр. 107, 1926. — 7. Romanes G. Jelly-fish, Star-fish and Sea-urchins. London. 1885. — 8. Meyer A. Rhythmic pulsation of Scyphomedusae, 1906. — 9. Widmark E. Ztsch. für Allgem. physiol., Bd. 15, S. 33, 1913. — 10. Wilson H. V. Development of sponges from dissociated tissue cells. Bull. of the Bureau of Fisheries. Vol. 30, 1910. — 11. Kükenthal W. Handbuch. d. Zoologie. Bd. 1, 1923—25. — 12. Goodey. Цит. по E. Widmark'ю. Ztsch. f. Allg. Physiol. Bd. 15, S. 46—47, 1913. — 13. Leontowitsch A. B. Ztsch. f. Allg. Physiol. Bd. 12, 1911. — 14. Ветехин И. А. Работа Мурманск. Биол. станции, т. II, 1926. — 15. Brandt. Цит. по H. Winterstein'ю. Handb. d. vergl. Physiol. Bd. 2, S. 486, 1911.

ÜBER DAS ERGREIFEN DER NAHRUNG UND DIE ERNÄHRUNG BEI DEN MEDUSEN AURELIA AURITA L. IM ZUSAMMENHANG MIT DER ARBEIT DES FLIMMEREPITHELS DES MANUBRIUMS.

Von I. A. Wetochin.

Aus dem physiologischen Laboratorium der Staatsuniversität Perm und der physiologischen Abteilung der Biologischen Station in Murmansk.

Die dargelegten Untersuchungen über den Prozess des Ergreifens der Beute und die Verdauung dieser letzteren bei den Medusen *Aurelia* führen zu einer folgenden Vorstellung über diese Prozesse.

Die Nahrung der Medusen ist zweifellos animalisch. Beim Ergreifen der Beute nehmen die Tentakel des Schirmes sowie die Fangarme der Meduse teil. Die Tentakel, welche reichlich mit Nesselzellen versehen sind, dienen zum Immobilisieren der Beute. Die immobilisierte Beute wird ohne Widerstand zuerst an die Fangarme, dann durch die Arbeit der Flimmerepithelzellen der Fangarme in die gastrogenitalen Höhlen befördert. In dem gastrovaskulären System wird die Nahrung nach dem Prinzip der intrazellulären Verdauung verdaut unter Teilnahme wie der Flimmerepithelzellen so auch der Amöbozyten der Gallerte welche in die Radialröhren aus den anliegenden Partien der Gallerte eindringen.

Amöbozyten, die an Umfang zugenommen haben, dringen in die Gallerte zurück und geben da fertiges Nährmaterial ab, wobei sie wiederum die Grösse eines normalen Amöbozyten erreichen.

Bei der Bewegung der Meduse im Meere wird das Meerwasser mit dem dichten Netze von Tentakeln durchsucht. Bewegliche herausgefangen und nach Immobilisieren mittels Nesselorgane durch fortwährende Arbeit des Flimmerepithels der Fangarme in das gastrovaskuläre System befördert.

Die Bewegungsrichtung der Zilien an den Flimmerepithelzellen der Fangarme und im gastrogenitalen Kanal der Medusen *Aurelia* ändert sich nach Befruchtung und bei eintretender Fortpflanzung.

Die Arbeit des Flimmerepithels bei den Medusen ist der wichtigste Faktor im Leben des Tieres bei seiner Ernährung und sogar Fortpflanzung.

Schlussfolgerungen.

1. Die Amöbozyten der Medusen *Aurelia* sind in hohem Masse befähigt Zellsynzytien zu bilden: die oberflächlich gelagerten Zellen solcher Synzytien bewegen lebhaft mit ihren protoplasmatischen Geisseln und setzen dadurch das ganze Zellkonglomerat in Bewegung (Abb. 1 a, b, c).

2. An der Oberfläche eines jeden Tentakels kann eine intensive Arbeit des Flimmerepithels festgestellt werden. Diese Arbeit ist so intensiv, dass ein isoliertes Tentakel im Wasser sich fortbewegen kann. Die Bewegungsrichtung der Zilien des Flimmerepithels ist an den Randtentakeln und den gastrogenitalen Tentakeln von der Basis gegen die Enden, an den Tentakeln des Armes von den Enden zur Basis (Abb. 2 u. 3).

3. An den Fangarmen der Meduse ist die Bewegungsrichtung der Zilien des Flimmerepithels von den Fimbrien der Tentakel, längs dem Arme zu seiner Basis und zu dem gastrogenitalen Kanal. Durch die Arbeit des Flimmerepithels an der Oberfläche der Fangarme und in dem Kanal selbst wird die gefangene Beute in die gastrogenitale Höhle befördert.

4. Bei eintretender Befruchtung und Fortpflanzungsperiode (bei weiblichen Individuen) nimmt die Arbeit des Flimmerepithels an den Fangarmen und im gastrogenitalen Kanal die entgegengesetzte Richtung an. Die Ursache dieser Änderung ist in den Genitalhormonen zu suchen.

5. Jeder Fangarm bedient die ihm zugehörige Höhle, die mit dem Arme ergriffene Beute wird vorzugsweise in diejenige Höhle gebracht, welche links von der Basis des Fangarmes sich findet, wenn die Meduse dem Beobachter mit ihrer subumbrellaren Fläche zugekehrt ist.

6. An der Äusseren und inneren Fläche des Schirmes können auch sehr schwache Bewegungen des Flimmerepithels vom Zentrum des Schirmes gegen seine Peripherie wahrgenommen werden.

7. Die Beute der Randtentakel der Meduse wird mit Leichtigkeit von den Fangarmen übernommen, deren Flimmerepithel sie in den gastrogenitalen Kanal und von da in die Höhle befördert.

8. Die Nahrung der Meduse *Aurelia* ist eine animalische, die Verdauung — eine intrazelluläre in den Amöbozyten im gastrovaskulären System. Die Amöbozyten immigrieren in die Radialröhren aus dem Epithel der Kanalwände und der anliegenden Gallerte. Nach Abschluss der Verdauung wandern die Amöbozyten in die Gallerte zurück (Abb. 4, 5, 6), wobei sie an Umfang abnehmen, indem sie die Nährstoffe der Gallerte und den dort befindlichen Amöbozyten abgeben.

МАГНИЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПСИХОНЕВРОТИКОВ.¹*М. Н. Каллиникова.*

Из биохимич. лабор. Института охраны здоровья детей и подростков в Ленинграде.
Завед. лабор. д-р А. М. Петрунькина.

Физиологическая роль магния в организме еще недостаточно выяснена. В то время, как роли К, Са и Na и их взаимоотношениям посвящалось много работ, Mg изучался только попутно. Существовал взгляд, что действие Mg и Са настолько однородно, что они могут заменять друг друга. В 1899 г. Лёб (J. Loeb) нашел, что Са и Mg оказывают подавляющее действие на ритмические мышечные сокращения. Мельцер и Ауэр (Meltzer a. Auer) (1) на основании своих работ пришли к заключению, что Са не является исключительно подавляющим агентом и что между ним и Mg существует резко выраженный антагонизм. Дальнейшими работами Лёба этот антагонизм тоже подтверждается. Подтверждает его также и работа Николаева (2) на изолированной подчелюстной железе собаки.

Еще более ранними работами Мельцера и Ауэра (3) обнаружено наркотическое действие солей Mg. Во время обычного наркоза количество Mg крови, согласно данным Пинкуссена и Дмитриевича (Pincussen a. Dimitrijevic) (4), повышается (Са при этом падает).

Из работ Юнга и Кока (Jung a. Cock), Векнера (Wekner), Фруэн (Frouin) известно, что дача солей Mg предупреждает появление тетании у свежетиреоидэктомированных животных, и что при экспериментальной тетании крысы продолжают жить благодаря ежедневным впрыскиваниям $MgSO_4$.

Интересно с точки зрения физиологического значения Mg отметить еще работу Дельбе и Палио (Delbet et Palios) (5), показавших, что при отсутствии антискорбутического витамина дача с пищей солей Mg вдвое увеличивает продолжительность жизни опытных животных.

О содержании Mg в органах и в тканях (крови и пр.) известно сравнительно немного. Пару и Каан (Parhou et Cahane) (6) нашли,

¹ Доложено 18 апреля 1930 г. в Ленинградском эндокринологическом об-ве.

что в мозгу гипертиреоидизированных животных, по сравнению с контрольными, содержится меньше Mg и Ca; этим они объясняют чрезмерную нервную возбудимость этих животных. Исследования Эйслера (Eissler) (7) показывают, что при тетании до лечения как в сыворотке, так и в спинномозговой жидкости содержится меньшее количество Mg, чем после лечения. Так, например, в сыворотке до лечения 1,96, после—2,14, в liquor'e до лечения 0,99 и после 1,24.

С терапевтической целью в последнее время горячо рекомендуются впрыскивания раствора $MgSO_4$ для лечения спазмофилии. Отмечено также успокаивающее действие Mg на психику больных в пре-наркотическом состоянии (Ерхун и Магазаник) (11). Так как большинство современных данных подчеркивает угнетающее действие Mg, то представлялось интересным определить содержание его в крови детей-психоневротиков.

Нами обследовано 50 человек детей-психоневротиков в возрасте от 8 до 15 лет. Из них 43 мальчика и 7 девочек. Повторно удалось обследовать только 4. Дети обследовались через неделю после поступления в санаторию и вторично через различные сроки после лечения. Первые 18 человек обследованы нами на Mg уже при повторном обследовании на K и Ca, т. е. в период, когда могло сказаться влияние лечения в санатории.

Так как все методы определения Mg колориметрические и требуют большого количества крови, то нами был разработан титриметрический метод, давший вполне удовлетворительные результаты с малым количеством сыворотки (остающейся к тому же от определения Ca). По этому способу сделаны все определения Mg (Каллиникова) (8).

Материал обработан статистически, как и весь остальной материал по психоневротикам. Определены константы Mg и коэффициент корреляции между K, Ca и Mg. Данные для мальчиков и девочек, а

ТАБЛИЦА 1.

Константы Mg детей-психоневротиков.

n	M	$+ \sigma$	$\pm m$
54	2,22	0,32	0,04

также данные повторных обследований объединены. Как видно из табл. 1, среднее арифметическое Mg крови у этой группы детей 2,22 мг%, колебания между 1,42 и 3,12 мг%. Что касается корреляции между Mg и Ca (см. табл. 2), то ее на нашем материале установить не удалось (коэффициент корреляции = 0); между K и Mg на нашем материале оказалась незначительная обратная корреляция (коэффициент корреляции = -0,18), по оценке достоверности этой корреляции статистическим методом выявляется ее случайный характер.

ТАБЛИЦА 2.

Коэффициент корреляции между Mg, K и Ca детей-психоневротиков.

Наименование признака	$r + m^2$	$W = \frac{r}{m^2}$	Оценка достоверности
Кальций и магний	0	—	—
Калий и магний	$-0,18 \pm 0,15$	1,2	Случайно

Что касается соотношения Ca и Mg, т. е. индекса Ca/Mg, то он колеблется между 3,36 и 6,84: среднее арифметическое = 5,13 в норме — около 4,5. При повторных исследованиях (4 случая) в 2 наблюдалось повышение, в двух — понижение Mg крови; в 3 из этих случаев коэффициент Ca/Mg снизился, в одном повысился. Среднее арифметическое Mg крови у первой группы в 18 человек (при повторном обследовании на K и Ca) и у тех, которые были обследованы до начала лечения, одинаково (2,21 и 2,19). Но колебания в первом случае в пределах 1,72—2,70, во втором же 1,42—3,12. Так как мы не располагаем данными Mg крови у нормальных детей, как для K, Ca и AR, то и сравнивать полученные цифры приходится только с литературными данными. Так Денис (Denis) дает 1,6—3,5 мг%, Крамер-Тисдалль (Kramer—Tisdall) 2,1—2,9 мг%, Цденко Старый (Zdenko Sary) (9) 1,4—3,2 мг% для сыворотки; в цельной же крови около 4 мг% Mg (Балаховский) (10). Отсюда ясно, что содержание Mg у детей-психоневротиков находится в пределах нормы, но все же скорее приближается к нижней ее границе, что косвенно подтверждает и более высокий, чем в норме, индекс. После лечения уровень Mg становится как будто несколько более стойким.

Мы не собираемся делать окончательных выводов на основании наших данных и рассматриваем их только как материал, который может послужить в дальнейшем для выяснения физиологической и патологической роли Mg в организме.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Meltzer S. a. Auer J. The amer. J. of. Phys., v. XXI, p. 400, 1908. —
2. Николаев О. В. Журн. эксп. биол. и мед. XI, № 28, стр. 114, 1929. — 3. Meltzer S. a. Auer J. The amer. J. of. Phys., v. XIV, p. 366, 1905. — 4. Pincussen a. Dimitrijevic I. N. Kl. Wschr. S. 849, 1926. — 5. Delbet et Palliot. C. R. S. B. p. 1534, 1928. — 6. Parhon et Cahane. Ibidem, p. 403. — 7. Eissler. Цитиров. по Zdenko Sary (см. № 9). — 8. Каллиникова М. Н. Bioch. Ztschr. B. 220, H. 4—6, S. 270, 1930. Bioch. Zts.). — 9. Zdenko Sary. Ztschr. f. d. exp. Med. Bd. 66, S. 671, 1929. — 10. Балаховский. Микрохимический анализ крови и его клиническое значение, стр. 103, 1930. — 11. Ерхун С. Л. и Магазаник Г. Л. Нов. хир. арх., № 76, т. XIX, кн. 4, стр. 467, 1929.

MAGNESIUM DER BLUTES BEI PSYCHONEUROTISCHEN KINDERN.

Von. *M. N. Kallinikowa.*

Aus dem biochemischen Laboratorium des Institutes für Kinderfürsorge in Leningrad.

Magnesium des Blutes bei psychoneurotischen Kindern zeigt normale Werte, welche sich aber eher der unteren Grenze der Norm nähern, was teilweise eine Bestätigung im höheren als in der Norm Ca/Mg Index findet. Nach der Behandlung wird der Mg-Spiegel, wie scheint, etwas stabiler.

КАЛИЙ И КАЛЬЦИЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПСИХОНЕВРОТИКОВ. ¹*М. Н. Калининкова.*

Из биохимич. лабор. Института охраны здоровья детей и подростков в Ленинграде.
Завед. лабор. д-р А. М. Петрунькина.

Необходимым условием существования и правильного функционирования клетки является солевое равновесие как внутри самой клетки, так и в окружающей ее среде.

Еще в 1900 г. Ж. Дёбом (Loeb) была высказана теория физиологического равновесия солевых растворов, заключающаяся в том, что в океане, а также в крови и лимфе, соли содержатся в таком отношении, что они взаимно подавляют ядовитое действие, которое проявляла бы каждая из них или их комплексы, если бы последние находились в растворе одни. С тех пор подробно изучались свойства различных солей, их влияние на ткани и органы и их взаимоотношения. Что касается интересующих нас в данной работе солей К и Са, то им посвящена очень большая литература.

Здесь не стоит подробно останавливаться на известных всем работах Крауза и Зондека (Kraus et Zondek), Лёба, Саббатани (Sabbatani) и др. В отношении калия, повидимому, все авторы сходятся на том, что он в известных дозах действует возбуждающе на нервы и мышцы. Что же касается кальция, то большинством авторов признается его тормозящее действие. Известно, что Са угнетает ритмическое сокращение мышцы лягушки, вызванные солями Na, рубидия и пр. [Лёб], а также тонические сокращения той же мышцы, вызванные солями калия и аммония [Цетхаут (Zoethaut)]; повидимому, он угнетает также кишечную перистальтику [Мак Колум (Mc Collum)].

Наконец внутривенное введение солей Са подавляет тетанию после удаления парашитовидных желез, в то время как калий ее усиливает. Во всех этих случаях Са является элементом, тормозящим

¹ Доложено 18 апреля 1930 г. в Ленинградском эндокринологическом об-ве.

возбуждение. Но с другой стороны, при изучении взаимоотношения Mg и Ca, Мельцер и Ауэр (1) установили следующее. Концентрированные растворы Mg снижают угнетающее действие *vagus*'а на сердце и эта депрессия возбудимости *vagus*'а легко снимается сравнительно малой дозой Ca, причем возбудимость *vagus*'а становится сильнее, чем до введения Mg. Кальций восстанавливает утраченную благодаря действию K, рубидия и пр. возбудимость нервов и мышц. Восстанавливает он также и непрямую возбудимость нерва, утраченную под влиянием K, Na и пр. Будучи антагонистом Mg, который угнетает нервно-мышечную возбудимость (магнезиальный наркоз), Ca тоже является возбуждающим агентом. И наконец, Ca резко повышает кровяное давление, сниженное Mg. На основании всего вышеизложенного Мельцер и Ауэр приходят к заключению, что Ca является антагонистом повышенной активности одного из трех электролитов Mg, Na и K, будь эта активность повышенной возбудимостью или повышенной заторможенностью. Большую роль соотношение K и Ca и абсолютное их содержание в крови играет в тех или иных патологических состояниях нервно-мышечной системы.

Так, работами Шаврова (2) установлено, что у больных с циркулярным психозом при маниакальном состоянии наблюдается падение Ca и повышение K, при депрессивном же состоянии — наоборот. При переходе из депрессивного состояния в спокойное повышается концентрация K и понижается концентрация Ca. При переходе из маниакального состояния в спокойное, — обратная картина. При тетании, в основе которой лежит нарушение функции паратиреоидов, обычно находят низкую концентрацию кальция крови. Дачей солей Ca при удалении этих желез удается предотвратить развитие тетании. Фруэн (Frouin) до паратироедэктомии и после нее ежедневно в течение 1—2 мес. давал per os Ca; после прекращения дачи Ca животные жили 8—10 мес., после чего погибали во время типичного припадка тетании. Точно также действовали соли Mg и Sr. Лукхард (Luckhardt) подтвердил данные Фруэна и нашел, что после прекращения дачи Ca содержание его в крови падает до 4,8 мг %, причем приступов тетании не наблюдается. Определяя диффундирующий Ca плазмы у паратироедэктомизированных собак Рид (Reed) (3) нашел, что хотя у некоторых собак и было заметно уменьшение той или иной фракции, но без постоянного однообразия, и что тетания бывает как при высоких, так и при низких концентрациях и пропорциях. В раннем послеоперационном периоде наступление тетании связано с изменением отношения Ca : P неорганическ. (приближение его к 1). Что понижение уровня Ca крови при тетании играет непрямую роль, показывается также опытами Гринвальда (Greenwald), который на-

шел, что при удалении паратироидов уменьшается выделение Р и Са и в то же время падает уровень их в крови. При даче же гормона Коллипа (Kollip) повышается Са крови без подвоза его извне. По-видимому, гормон Коллипа, способствует растворению солей Са и удержанию их в растворе.

Принимая во внимание тесную связь между состоянием электролитов и нервно-мышечной возбудимостью, нам казалось интересным разработать материал обследования детей психоневротиков на К и Са. Нами обследовано 72 человека детей психоневротиков, ¹ из них 63 мальчика и 9 девочек в возрасте 8—15 лет. У большинства из них были налицо или симптомы Хвостека, или мышечный валик, или гиперрефлексия. Дети обследовались через неделю после поступления в санаторию и повторно через различные сроки после лечения. Повторно обследовано 22 человека, трое из них по три раза. Материал был обработан статистически, вычислены константы К и Са и индекс К/Са отдельно для первичных и для вторичных обследований, и для тех и других вместе. Данные для мальчиков и девочек при этом объединены.

ТАБЛИЦА 1.

Константы К, Са и индексы $\frac{К}{Са}$ детей-психоневротиков

Наименование признака	Первичное обследов.				Вторичное обследов.				Достоверн. различ. между средн. арифмет. первичн. и вторичн. обслед.	Общие данные			
	n	M	$\pm\sigma$	$\pm m$	n	M	$\pm\sigma$	$\pm m$		n	M	$\pm\sigma$	$\pm m$
Калий	70	18,44	2,55	0,30	23	18,26	2,57	0,54	22% (случайно)	93	18,39	2,54	0,26
Кальций	72	10,52	1,35	0,16	25	11,02	1,22	0,24	91% (вероятно)	97	10,65	1,33	0,14
Индекс	69	1,77	0,29	0,03	24	1,70	0,31	0,06	70% "	93	1,75	0,29	0,03

Как видно из табл. 1, среднее арифметическое К при первичном обследовании 18,44 мг %, при вторичном 18,26 мг %, среднее квадратическое отклонение при первичном 2,55, при вторичном 2,57 и достоверность различия между данными I и II обследования математически квалифицируется, как случайная (22%). Колебания К при первичном обследовании между 13,56 и 24,68, при вторичном между 13,42 и 23,40—40, т. е. практически те же, что и до лечения.

¹ Пользуемся случаем принести благодарность главврачу санатории-школы для психоневротиков им. Дзержинского, д-ру Кацнельсону М. С. за предоставленный материал и всяческое содействие при выполнении работы.

В отношении Са мы имеем несколько иную картину. Из той же таблицы видно, что среднее арифметическое его при первичном обследовании 10,52, при вторичном же 11,02. Математически достоверность различия между ними оценивается в 91%, т. е. вероятна. Биологически эта разница средних величин может иметь значение. Но с другой стороны пределы колебания уровня Са при первичном и вторичном обследовании мало отличаются друг от друга; так, при первичном обследовании колебания от 8,2 до 14 мг%, а при вторичном 8,2 — 13,2 мг%, т. е. по существу и после лечения имеется та же неустойчивость уровня, что и при К. В отношении индекса мы имеем небольшие изменения. При первичном обследовании 1,77, при вторичном 1,70, хотя достоверность различия между ними и оценивается математически, как вероятная (70%). В общем имеется тенденция к снижению индекса при повторных исследованиях. Пределы колебания К/Са 1,15 — 3,17.

Что касается изменения уровня К и Са в каждом отдельном случае, то для К в 17 случаях наблюдалось повышение, в 7 понижение; для Са в 20 случаях повышение, в 3 понижение и в двух случаях без изменения. Индекс повысился в 9 и понизился в 13 случаях; это указывает на относительно большее повышение уровня Са, чем К.

Вычисление коэффициента корреляции между К и Са представлено на табл. 2.

ТАБЛИЦА 2.

Коэффициент корреляции между К и Са

Наименование признака	$r + m^2$	$W = \frac{r}{m^2}$	Оценка достоверности
Калий и кальций	$0,22 \pm 0,10$	2,2	Вероятно

Из этой таблицы видно, что между К и Са существует лишь частичная прямая зависимость, оцениваемая как вероятная.

Сравним полученные нами данные прежде всего с нормами, принятыми в литературе. Такие нормы сведены в Tabulae biologicae. К (сыворотка) 16—22 (20), Са 8—16 (10). Среднее для К у нас ниже нормы, а Са в пределах нормы.

Принимая во внимание возрастные колебания К и Са, интересно сопоставить наши данные с данными для клинически здоровых детей Диагностического стационара института, тем более, что по возрасту обе группы одинаковы.

ТАБЛИЦА 3.

Константы К, Са и индексы К:Са «нормальных детей».

Наименование признака	<i>n</i>	<i>M</i>	$\pm \sigma$	$\pm m$	Достов. разл. между ср. арифм. психоневр. и нормальн. детей
Калий	305	19,40	1,98	0,11	100% (достоверно)
Кальций	308	10,47	1,01	0,06	23% (случайно)
Индекс К:Са	296	1,87	0,26	0,02	99% (вероятно)

Эти данные обработаны А. М. Петрунькиной.

В то время как предел колебания Са у здоровых детей мало отличается от наших данных, между 8,6—14 мг %, пределы колебания К лежат у них выше, между 15—26 мг %. Среднее арифметическое для К здоровых детей 19,4 мг %, для психоневротиков 18,39, и достоверность различия между ними оценивается в 100%, как достоверная. В отношении же Са цифра психоневротиков 10,65 — нормальная 10,47. Достоверность различия всего 23%, т. е. случайная. Интересно, что процент отклонения в ту или другую сторону от средней нормы у здоровых и психоневротиков существенно различен; так Са ниже 9 мг % у здоровых на материале д-ра Петрунькиной встречается всего лишь в 4,3% случаев, у психоневротиков же в 13,1%; выше 12 мг % у здоровых в 5,98%, у психоневротиков в 17,1%. В отношении К можем только сказать, что цифры ниже 16 мг % на нашем материале встречаются в 20,4 % случаев.

Итак, мы видим, что хотя средние цифры К и особенно Са мало отличаются от средних здоровых детей, но размах колебания и отклонения за пределы нормы у психоневротиков встречаются раза в три чаще.

В заключение мне бы хотелось для иллюстрации неустойчивости уровня Са и главным образом К привести следующий пример. Группа детей в 8 человек была направлена на вторичное обследование на другой день после школьного праздника. За исключением одного, у всех К повысился на 4—5 мг %, а в одном случае даже вдвое, с 15,55 на 32,37 мг %, Са у 6 человек тоже несколько повысился.

Двое из этой группы были обследованы еще раз через неделю и дали более низкие цифры К, близкие к исходным.

О больших размахах колебаний Са (8,3—11,5 мг %) у одного и того же субъекта при эпилепсии говорит Рейтер (Reiter) (4), причем он отмечает, что у эпилептиков, хотя и понижено общее количество Са крови, но в среднем оно не выходит за пределы нормы.

Резюмируя наши данные, мы можем сделать следующие выводы:

1. В среднем уровень К у психоневротиков ниже уровня его у здоровых, причем различие является достоверным.

2. Среднее арифметическое для Са той и другой группы мало отличается одно от другого, и различие между ними является случайным.

3. Размах колебаний К и Са у психоневротиков значительно больше, чем у здоровых, и цифры как выше, так и ниже норм встречаются раза в три чаще, чем у здоровых.

4. Уровень Са и К у одного и того же психоневротика подвержен в зависимости от того или иного состояния резким колебаниям.

Поступило в Редакцию

6 мая 1930 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Meltzers u. Auer I. The Amer. J. of Physiol., v. XXI, p. 400, 1908. — 2. Шварц И. П. Труды II съезда физиологов, стр. 348, 1926. — 3. Reed C. J. J. biol. Chem v. 77, стр. 547, 1928. — 4. Reiter P. J. C. R. S. B. v., 92, p. 1325, 1925. — 5. Винсент. Внутренняя секреция, стр. 327 — 356, 1928.

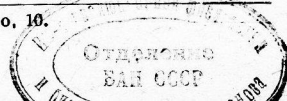
KALIUM UND CALCIUM DES BLUTES BEI PSYCHONEUROTISCHEN KINDERN.

Von *M. N. Kallinikowa.*

Aus dem biochemischen Laboratorium des Institutes für Kinderfürsorge in Leningrad.

Die Untersuchung des Blutes bei psychoneurotischen Kindern ergibt im Mittel niedrigere K-Werte als bei gesunden Kindern, wobei dieser Unterschied zweifellos ist. Das arithmetische Mittel für Ca unterscheidet sich wenig bei Gesunden und Psychoneurotiken und dieser Unterschied hat einen zufälligen Charakter. Die Schwankungen des K- und Ca-Spiegels sind bei Psychoneurotikern viel bedeutender als bei Gesunden, wobei Werte, welche höher und niedriger als die normalen sind, bei ersteren circa dreimal so oft wie bei Gesunden vorkommen. Im Zusammenhang mit diesem oder jenem Zustand des Psychoneurotikers ist der Ca- und K-Spiegel bedeutenden Schwankungen ausgesetzt.

Ответственный редактор А. А. Лихачев.





ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
ПЕРИОДСЕКТОР

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА НА 1930 ГОД НА ЖУРНАЛЫ:

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ:

(Год издания 6-й)

Ответственный редактор проф. В. Ф. Зеленин.

Редакция: А. А. Богомолец, М. М. Завадовский, В. Ф. Зеленин,
А. А. Кулябко, Г. П. Сахаров, М. Я. Серейский.

Журнал ставит своей задачей освещение лишь определенных областей патологии (ангио-кардиология, эндокринология, вегетативная нервная система, высшая нервная деятельность) в их экспериментально-биологическом и клиническом преломлении и взаимной связи.

В журнале печатаются обзоры, написанные видными советскими и иностранными специалистами, оригинальные работы по кардиологии, эндокринологии, вегетативной нервной системе и рефлексологии.

Журнал рассчитан на читателя, интересующегося указанными выше областями, преимущественно в экспериментальном разрезе.

6 КНИГ В ГОД

Подписная цена: на год — 8 руб., на 6 мес. — 4 руб.

ЖУРНАЛ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОБИОЛОГИИ

Отв. редакторы: И. Л. КРИЧЕВСКИЙ и В. А. ЛЮБАРСКИЙ

А. И. Абрикосов, В. М. Аристовский, О. О. Гартох, П. Ф. Здродовский, В. М. Здравосмыслов, С. И. Златогоров, Г. А. Ивашенцев, С. В. Коршун, И. Л. Кричевский, В. А. Любарский, Ф. Я. Чистович, М. И. Штуцер, Ю. А. Финкельштейн и Г. В. Эпштейн.

Год издания 8-й

На страницах журнала находят свое отражение работы русских патологических и микробиологических институтов, лабораторий и инфекционных больниц по всем вопросам экспериментальной патологии, медицинской микробиологии, учения об инфекции, об иммунитете, а также и химиотерапии инфекционных болезней.

Выходит 4 книги в год

Приложение для годовых подписчиков: „Труды микробиологического института“.

Объем журнала увеличен

ПОДПИСНАЯ ЦЕНА на журнал с приложением на год — 9 р., без приложения на год — 6 р., на 6 мес. — 3 р.

ПОДПИСКА ПРИНИМАЕТСЯ:

Периодсектором Госиздата: Москва, Центр, Ильинка, 3, тел. 5-88-91; Ленинград, Пр. 25 Октября, 28, тел. 5-48-05; провинциальными отделениями и уполномоченными Госиздата, снабженными соответствующими удостоверениями, а также всеми почтово-телеграфными конторами

К АВТОРАМ.

Для помещения статей в журнал необходимо соблюдение следующих правил:

1) В журнале помещаются оригинальные статьи по физиологии, физиологической химии, фармакологии, общей патологии и другим отделам естествознания, имеющие общий биологический интерес.

2) Журнал издается на русском языке, при чем размер статей ни в каком случае не может превышать $\frac{1}{2}$ листа (20 тыс. букв). К статьям должны быть представляемы краткие рефераты для перевода на иностранный язык. Статьи регистрируются числом поступления рефератов.

3) Рукописи должны быть написаны четко (желательно на машинке), на одной стороне листа, с оставлением полей, и не красными чернилами.

4) На рукописях должен быть обозначен адрес автора.

5) Фамилии иностранных авторов в рукописях должны быть даны в русской транскрипции, при чем, при первом упоминании фамилии, в скобках приводится оригинальная транскрипция.

6) Литературный указатель помещается обязательно в конце статей, при чем имена авторов даются в оригинальной транскрипции.

7) В случае несоблюдения авторами вышеуказанных правил Редакция не отвечает за своевременность печатания материала.

8) Редакция убедительно просит авторов ограничить число рисунков и кривых.

Статьи направлять по адресу редактора проф. А. А. Лихачева, Ленинград, Просп. Володарского, д. № 11, кв. 5.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО РСФСР

СЕКТОР ПОДПИСНЫХ И ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА НА 1930 ГОД НА ЖУРНАЛ

АРХИВ БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

(год издания 39-й)

под редакцией *Н. Н. Аничкова, Л. А. Орбели, В. В. Савича,*
В. Г. Ушакова и Л. Н. Феодорова

Ответственный редактор *Н. Н. Аничков*

Секретарь *А. А. Садов*

В журнале помещаются статьи обще-биологического и медицинского характера по вопросам биологической химии, физиологии, микробиологии, эпидемиологии, общей патологии, патологической анатомии, вакцинного и сывороточного дела и т. п.

Журнал предназначается преимущественно для работ, выходящих из лабораторий Госуд. Института Экспериментальной Медицины.

Шесть книг в год

Подписная цена с пересылкой на 1 год — 6 руб., на полгода — 3 р.

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА на 1930 год на

РУССКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА

(JOURNAL RUSSE DE PHYSIOLOGIE),

ИЗДАВАЕМЫЙ ГЛАВНАУКОЙ и ГОСИЗДАТОМ

Почетный редактор И. П. ПАВЛОВ.

Ответственный редактор А. А. ЛИХАЧЕВ.

Секретарь С. И. ЛЕБЕДИНСКАЯ

СПИСОК СОТРУДНИКОВ:

Авроров, П. П., Аничков, Н. Н., Аничков, С. В., Архангельский, В. М., Астанин, П. П., Бах, А. Н., Беритов, И. С., Богомолец, А. А., Быков, К. М., Вершинин, Н. В., Викторов, К. Р., Воронцов, В. Н., Воронцов, Д. С., Граменицкий, М. И., Гулевич, В. С., Данилевский, В. Я., Завадовский, Б. М., Завадовский, М. М., Збарский Б. И., Зеленый, Г. П., Ильин, Н. Д., Кронтовский, А. А., Кржишковский, К. К., Лазарев, П. П., Леонтович, А. В., Лондон, Е. С., Лукьянов, С. М., Никифоровский, П. М., Николаев, В. В., Палладин, А. В., Подкопаев, Н. А., Понировский, Н. Г., Попов, Н. А., Поярков, Э. Ф., Разенков, И. П., Репрев, А. В., Рожанский, Н. А., Розанов, Л. П., Ростовцев, П. Ю., Садиков, А. А., Самойлов, А. Ф., Сахаров, Г. П., Синельников, Е. И., Скворцов, Н. И., Смирнов, А. И., Смородинцев, И. А., Спаский, Н. С., Степун, О. С., Тур, Ф. Е., Ухтомский, А. А., Фольборт, Ю. В., Фролов, Ю. П., Цитович, И. С., Чаювец, В. Ю., Шкавера, Г. Л., Штерн, Л. С., Юдин, А. А.

Сотрудникам журнал бесплатно не высылается.

Журнал посвящен вопросам физиологии, общей патологии и фармакологии.

Выходит 6 книг в год.

Подписная цена: на год—9 руб., на $\frac{1}{2}$ года—4 р. 50 к.

Объем журнала значительно увеличен.

Подписка принимается Ленотгизом — ЛЕНИНГРАД, Просп. 25 Октября, 28. „Дом Книги“, телеф. 5-48-05, Москва, Ильинка, тел. 5-88-91, и всеми отделениями и филиалами Госиздата.