

612

Г-87:

М. М. Трамаковская

**НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ
МЫШЕЧНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

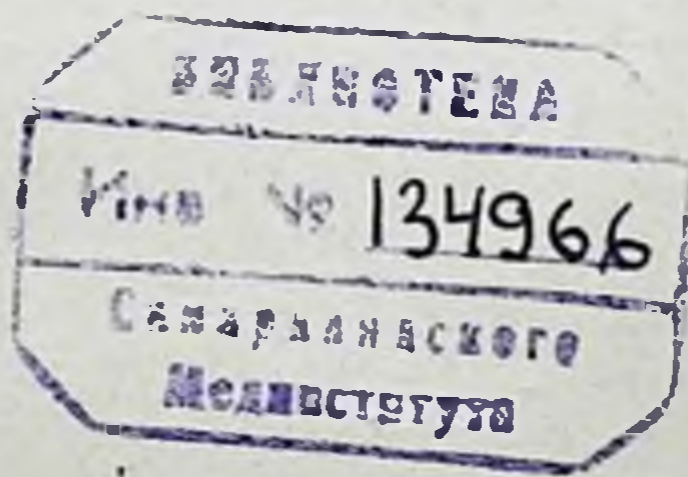
АКАДЕМИЯ НАУК СССР
Лаборатория физиологии
при институте Биологической физики АН СССР

612.

Г-817

М. М. Тромаковская

**НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ
МЫШЕЧНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
Москва 1965

пр. 4.

УДК 591.175:611 8 +591.147 +591.481

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР:
Я. А. РОСИН

ПРЕДИСЛОВИЕ

Монография М. М. Громаковской посвящена проблеме регуляции функционального состояния нервно-мышечного аппарата. Особое внимание уделяется роли гуморальных механизмов в регулирующем влиянии центральной нервной системы на работоспособность скелетных мышц.

Многолетними исследованиями автора монографии вскрывается зависимость функционального состояния нервно-мышечного аппарата от изменений состояния центральной нервной системы.

Установлено взаимоотношение между химическим составом и физиологическими свойствами цереброспинальной жидкости, функциональным состоянием центральной нервной системы и проницаемостью гемато-энцефалического барьера для различных веществ, циркулирующих в крови.

Особый интерес представляют исследования, указывающие на существование различных фаз нейро-гуморальных взаимоотношений центральной нервной системы и периферических органов, меняющихся в процессе мышечного утомления. Они проливают свет на некоторые, до сих пор неясные механизмы функционирования нервно-мышечного аппарата.

В свете этих данных вопрос о роли гемато-энцефалического барьера в функциональных взаимоотношениях центральной нервной системы и скелетных мышц приобретает особую значимость.

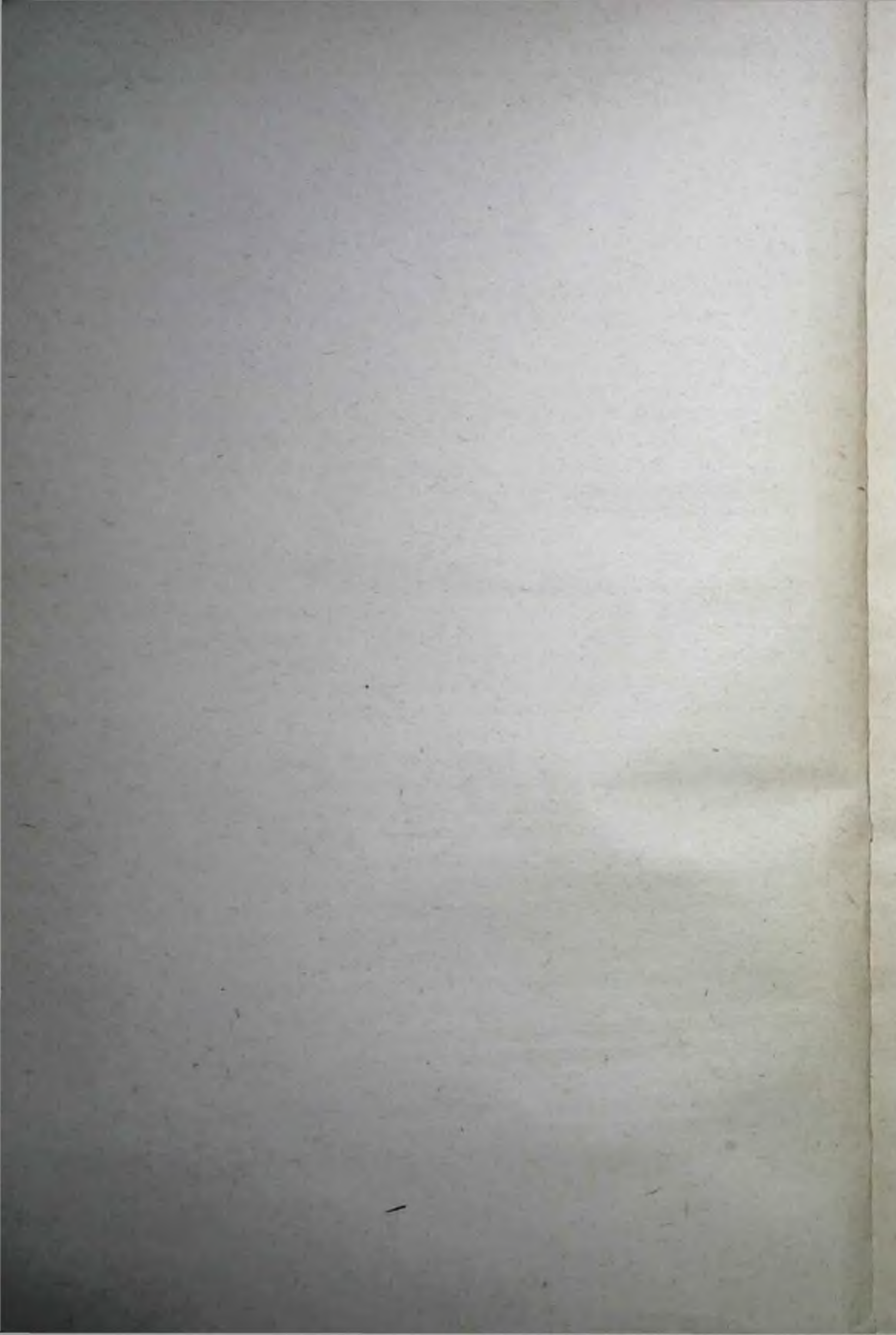
Значительное внимание уделено участию гуморальных механизмов в регуляции функционального состояния миелиновых синапсов при утомлении нервно-мышечного аппарата.

Рассматривается вопрос о роли различных биогенных физиологически активных веществ в изменении проницаемости гемато-энцефалического барьера и других гисто-гематических барьеров.

Обобщение существующего по данным вопросам материала, широко освещающего возникновение, развитие и современное состояние проблемы нейро-гуморальной регуляции деятельности нервно-мышечного аппарата в организме, представляется необходимым и своевременным.

Данная монография, актуальность которой бесспорна, несомненно представит интерес для широкого круга биологов, физиологов и врачей.

Академик Л. С. ШТЕРН



ВЛИЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА

Экспериментальная разработка вопроса о функциональной связи центральной нервной системы и скелетных поперечно-полосатых мышц велась как в направлении выяснения влияния центральной нервной системы на мышцы, так и в направлении выяснения влияния нервно-мышечного аппарата на функциональное состояние центральной нервной системы. При выяснении вопроса о влиянии центральной нервной системы на нервно-мышечный аппарат изучалось влияние ее на возбудимость, на газообмен при мышечной работе, на функциональное состояние миелиевых синапсов и на сократительную способность нервно-мышечного аппарата.

Использованы различные методы воздействия на центральную нервную систему, такие как удаление различных ее отделов, прямое раздражение электрическим током, раздражение афферентных нервов, адекватное возбуждение экстерорецепторов и наконец условнорефлекторное и гипнотическое воздействия.

Одной из наиболее ранних работ, положивших начало изучению влияния центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата, является работа Харлеса (Hagless, 1859), изучавшего изменения возбудимости нерва при удалении головного мозга. Он отмечал, что перерезка мозга по двухолмию или под продолговатым мозгом ведет к снижению возбудимости двигательного нерва. К такому же результату приводит и перерезка задних корешков спинного мозга.

Штарке (Starke, 1898) установил, что непрямая возбудимость скелетных мышц лягушки с ненарушенной центральной нервной системой сильно колеблется. При удалении же больших полушарий мозга амплитуда колебаний уменьшается и возбудимость становится более постоянной. Раздражение различных частей центральной нервной системы ведет к снижению возбудимости периферических нервов. Снижение возбудимости выражается в изменении силы сокращения мышцы, утомлявшейся раздражением седалищного нерва индукционным током.

Ферворн (Verborg, 1901, 1903) провел аналогичные эксперименты, на основании которых он делает вывод об отсутствии влияния центральной нервной системы на возбудимость нервов и мышц. Результаты же опытов Штарке он приписал техническим погрешностям. Однако в последующих работах было подтверждено влияние центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата. Так, Ляпик (Lapicque, 1921, 1926) и его сотрудники, используя разработанный им метод хронаксиметрии, установили, что удаление полушарий или перерезка мозга ниже зрительных бугров ведет к удлинению хронаксии нерва. Хронаксия двигательного нерва возрастает также и после отделения его от спинного мозга. Резюмируя полученные результаты, Ляпик приходит к выводу, что хронаксия нерва есть величина постоянная в том случае, если нерв отделен от центра. Если же нерв находится в связи с центральной нервной системой, его хронаксия изменчива даже тогда, когда внешние раздражения отсутствуют. Ляпик устанавливает для тканей два типа хронаксии: 1) конституциональную, выражающую свойства самой ткани, и 2) субординационную, зависящую от влияния центральной нервной системы.

Различные исследования подтвердили установленную им зависимость хронаксии периферических нервов от влияния центральной нервной системы.

Росин и Багиров (1934), подтвердив влияние центральной нервной системы на возбудимость нервно-мышечного аппарата, установили, что отдельные участки мозга оказывают различное действие. В то время как зрительные бугры угнетают возбудимость нервно-мышечного аппарата, спинной мозг повышает ее. Они показали, что изменение функционального состояния центральной нервной системы также ведет к изменению возбудимости нервно-мышечного аппарата. Так, возбуждение продолговатого мозга (первая стадия действия стрихнина) вызывает удлинение хронаксии, угнетение же продолговатого мозга (вторая стадия действия стрихнина) влечет за собой укорочение хронаксии нервно-мышечного аппарата. Эфир в начале своего действия вызывает укорочение, а затем удлинение хронаксии нервно-мышечного аппарата лягушки.

Глазов и Левин (1935) также наблюдали, что после разобщения связи двигательного нерва с центральной нервной системой порог возбудимости периферического конца нерва изменяется. Четкой направленности изменений не установлено. Иногда наблюдается повышение, иногда же понижение возбудимости. Раствор хлористого кальция, введенного под кожу, дает понижение возбудимости двигательного нерва, связанного с центральной нервной системой. Раствор же хлористого кальция вызывает противоположный эффект, а именно повышение возбудимости двигательного нерва на интактной стороне. На стороне с перерезанным нервом введение

этих веществ не оказывает никакого действия на возбудимость нерва.

А. Шошар, Б. Шошар и П. Шошар (A. et B. Chauchard et P. Chauchard, 1935) в опытах, проведенных на млекопитающих, рептилиях, рыбах и ракообразных, показали, что удаление передних частей мозга у рыб не изменяет хронаксию двигательного нерва брюшного плавника, в то время как разрушение двухолмия ведет к укорочению хронаксии. Применение хлороформа ведет к стабилизации как хронаксии, так и реобазы. У ракообразных перерезка соединительной комиссуры вызывает удлинение хронаксии мышц клешни. Перерезка двигательного нерва ведет к дальнейшему увеличению хронаксии. Они установили также, что изменчивость хронаксии двигательной зоны коры мозга у собак зависит от центростремительных импульсов. При этом раздражение кожи холодом ведет к снижению хронаксии, а раздражение теплом повышает ее. Резвяков (1935) определял возбудимость нерва при развитии торможения в центральной нервной системе. Состояние торможения вызывалось растяжением передних конечностей путем привешивания к ним гирек весом в 200 г. Развивающееся при таком воздействии торможение сопровождается понижением возбудимости двигательного нерва. После прекращения растяжения конечностей наступает повышение возбудимости.

Алтухов (1939) при односторонней декорткации у белых крыс наблюдал укорочение хронаксии мышц бедра поврежденной стороны. Если же мозг был затем поврежден и с другой стороны, наблюдалось приближение хронаксии этой стороны к хронаксии стороны, оперированной ранее.

Попова (1940) отметила, что возбуждение центральной нервной системы стрихнином или фенолом резко уменьшает хронаксию и реобазу седалищного нерва. В период торможения центров хронаксия и реобаза нерва увеличиваются. Перерезка нерва в период возбуждения вызывает увеличение хронаксии, в то время как перерезка нерва в период торможения центральной нервной системы ведет к укорочению хронаксии седалищного нерва.

Магницкий и его сотрудники (Верзилова и Магницкий, 1936; Верзилова и Юрман, 1936; Магницкий, 1948) наблюдали колебания возбудимости скелетных мышц при различных раздражениях центральной нервной системы. Чаще всего они отмечали увеличение хронаксии мышц. Далее они обнаружили новые факты, указывающие на то, что субординационные влияния центральной нервной системы на мышцы осуществляются не только через соматическую, но и через симпатическую нервную систему. Эти факты позволяют авторам сделать заключение о существовании двух видов субординации: соматической и симпатической. При этом центральная нервная система может не только поддерживать хронаксию нерва и мышц на определенном уровне, но и снижать их, либо устраняя гетерохронизм между нервом и мышцей, либо создавая его.

По вопросу о характере влияния центральной нервной системы на возбудимость нервно-мышечного аппарата существуют различные данные. В некоторых работах указывается на то, что устранение нервных влияний центральной нервной системы на мышцы ведет к удлинению их хронаксии. Это послужило основанием для вывода о том, что центральная нервная система оказывает тонизирующее влияние на возбудимость нервно-мышечного аппарата, поддерживая его хронаксию на некотором уровне.

В других работах отмечается, что разобщение нервной связи между центральной нервной системой и скелетными мышцами вызывает укорочение хронаксии нервно-мышечного аппарата. На основании этих фактов делается заключение, что центральная нервная система в нормальных условиях снижает возбудимость мышц.

Дальнейшая экспериментальная разработка этого вопроса показала, что различные части центральной нервной системы имеют самостоятельное значение для функционального состояния нервно-мышечного аппарата (Верзилова и Магницкий, 1936; Верзилова и Юрман, 1936; Уфлянд и Латманисова, 1931; Росин, 1934; Валлов, 1955; Сенюк, 1960). Основываясь на результатах работ, установивших, что различные участки центральной нервной системы (кора головного мозга, продолговатый мозг, средний и большой мозг и т. д.) оказывают различное действие на возбудимость нервно-мышечного аппарата, можно полагать, что уровень возбудимости нервов и мышц обуславливается не только процессами, протекающими в самом периферическом приборе, но и функциональным состоянием как отдельных участков мозга, так и центральной нервной системы в целом. По-видимому, этим обстоятельством в значительной степени и можно объяснить разнородность данных по вопросу о направленности влияния центральной нервной системы на возбудимость нервно-мышечного аппарата.

Учитывая существование различных мнений относительно характера влияния центральной нервной системы на хронаксию нервно-мышечного аппарата, Вул и Коников (1941) допустили возможность, что наблюдавшееся изменение хронаксии нерва и мышцы после хирургического отделения ее от нерва связано с влиянием самой операционной травмы. Проследив за изменением хронаксии в течение часов или дней после холодовой или хирургической перерезки двигательного нерва, они установили, что хронаксия нерва после отделения его от центральной нервной системы либо не изменяется, либо слегка укорачивается, в то время как реобазис во всех случаях увеличивается. Эти опыты использованы авторами как доказательство положения, что изменения хронаксии, наблюдавшиеся в тех случаях, когда определения производились вскоре после оперативных вмешательств (перерезка мозга, нервов и т. д.), являются, в значительной степени, результатом травмы.

Тем не менее, влияние центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата подтверждается не только данными работ, в которых применялся метод электрического раздражения, или экстирпация различных участков мозга, но также и другие способы воздействия на центральную нервную систему. Например, Серебренников (1926) отметил, что в период напряженной умственной работы у студентов наступают изменения хронаксии двигательного нерва. По наблюдениям Уфлянда и Вула (1935), при напряженной умственной работе, заключающейся в переводе вслух текста с иностранного языка, моторная хронаксия, как правило, уменьшается, а хронаксия чувствительных окончаний кожи — увеличивается. Аналогичные результаты были получены и в наблюдениях на школьниках при выполнении ими различных заданий умственного характера. Здесь также наблюдалось уменьшение хронаксии сгибателя пальцев и увеличение хронаксии кожной чувствительности. Хронаксия же двигательного нерва не уменьшалась. Шерман (1934) также отмечает, что при умственной работе хронаксия обеих мышц антагонистов уменьшается.

Изменение функционального состояния нервно-мышечного аппарата отмечено также и под влиянием условнорефлекторных воздействий. Так, Раевский, Бабаджанян и Костина (1941) показали, что условнорефлекторный раздражитель (метроном), сочетавшийся с сокращением мышц, вызывает затем такое же изменение хронаксии, как и работа мышц. Аналогичные результаты получены Дмитриевым (1941) и Мартьяновой (1951). Используя световой раздражитель в качестве условного и сочетая его с обонятельным безусловным раздражителем, они отметили, что один условный раздражитель способен вызвать изменения хронаксии и токов покоя мышц.

Бурмистрова (1953), установив заранее изменение хронаксии мышц у собак и кроликов при затемнении глаз светонепроницаемой повязкой, изучала затем изменение установленной хронаксии при воздействии на центральную нервную систему фармакологическими и механическими раздражителями. Введение стрихнина, кофеина, брома, как и механическое раздражение двигательной зоны коры мозга ватным тампоном, изменяет адаптационно-трофические влияния коры мозга на мышцы. При этом кофеин и стрихнин вызывают укорочение, а бром — удлинение хронаксии мышц.

Зависимость функционального состояния нервно-мышечного аппарата от влияния центральной нервной системы была установлена также и в работах Кабанова и его сотрудников при изучении абсолютной рефрактерной фазы и хронаксии. Так, Каплун (1953а) при различных функциональных состояниях центральной нервной системы, вызванных нанесением на продолговатый мозг изотонического раствора хлористого кальция, хлористого калия, стрихнина и эзерина, наблюдала изменения рефрактерной фазы нервно-

мышечного аппарата большеберцовой и икроножной мышц лягушки. Отмечена двухфазность изменений. Вначале наступает уменьшение рефрактерности, которое сменяется ее увеличением.

Аналогичные факты отметила Каплун (1953б) и в другой своей работе. Вызывая торможение центра полусухожильной мышцы раздражением индукционным током латерального кожного нерва бедра, при перерезке спинного мозга в грудной области, она наблюдала возбуждение в первом центре прямой мышцы бедра, что выражалось в ее расслаблении. Исследуя абсолютную рефрактерную фазу и хронаксию, Каплун показала двухфазность изменений. В первые 2 сек. торможения наступает увеличение хронаксии нерва, а через 3—4 сек. — уменьшение ее. Абсолютная рефрактерная фаза двигательного аппарата при рефлекторном торможении в первые 2 сек. увеличивается, а затем через 1—2 мин. — уменьшается.

Затем Метальникова (1953) отметила влияние поляризации продолговатого мозга на нервно-мышечный аппарат. При этом раздражение продолговатого мозга анодом вызывает уменьшение, а раздражение катодом — увеличение рефрактерности нервно-мышечного аппарата. Аналогичное действие оказывает накладывание на продолговатый мозг стрихнина. Установлено, что изменение рефрактерности наступает уже через 1 мсек после начала поляризации продолговатого мозга.

Результаты, полученные Кабановым и его сотрудниками (1953, 1960), устанавливают новые закономерности функционирования нервно-мышечного аппарата и механизмы осуществления влияния центральной нервной системы на периферический двигательный аппарат. Основываясь на различиях временных параметров в проявлении реакции периферии на раздражение центров и в скорости распространения импульсов в нерве, Кабанов приходит к заключению о существовании субординационных влияний электротонического и периелектротонического безимпульсного характера. Об этом свидетельствует тот факт, что скорость наступления изменений в нервно-мышечном аппарате при кратковременном воздействии на нервные центры превышает скорость распространения импульсов по нерву.

Далее Кабанов и Маринова (1961) и Кабанов (1962) показали, что раздражение различных участков мозжечка вызывает изменение возбудимости нервно-мышечного аппарата, скорости протекания рефлекторной реакции его и величины максимального сокращения мышц.

Раздражение спинного мозга постоянным током подпороговой силы, по наблюдениям Петрова (1959), также вызывает изменение сократительной способности мышц, вызванной раздражением дистального конца седалищного нерва.

Васильев и Благодатова (1961) в опытах на лягушках и кроликах установили, что изменение функционального состояния центральной нервной системы меняет развитие парабриоза в нер-

вно-мышечном аппарате. Прямое действие на обнаженный участок мозга стрихнина или адреналина, как и раздражение его анодом, устраняет развитие парабноза в перве, т. е. усиливает депаработизирующее влияние центральной нервной системы, вызываемое раздражением катодом постоянного тока. Анализируя эти наблюдения, авторы также приходят к заключению об электротонической или периелектротонической природе субординации. Основанием для такого заключения является тот факт, что депаработизирующее влияние центральной нервной системы так же, как и субординирующее ее влияние осуществляется безимпульсным путем. При воспроизведении этих влияний не обнаруживается возникновения возбуждения, способного вызвать сокращение мышц или изменение их тонуса.

В регулирующем влиянии центральной нервной системы на перво-мышечный аппарат особая роль принадлежит ретикулярной формации, представляющей собой массу серого вещества и длинных нервных волокон, образующих на протяжении ствола мозга, мозжечка и продолговатого мозга диффузную сеть, окончания которой обнаруживаются в различных частях коры головного мозга. Ретикулярная формация, морфологически связанная со всеми ядрами центральной нервной системы, оказывает влияние на их функциональное состояние. Особая роль принадлежит ретикулярной формации в регуляции деятельности перво-мышечного аппарата. Оказывая возбуждающее или тормозящее влияние на возникновение разрядов в нейронах центральной нервной системы, в спинальных мотонейронах, в гамма-волокнах мышечных веретен, ретикулярная формация в значительной степени определяет рефлекторную физическую и тоническую деятельность скелетных мышц.

Раздражение ретикулярной формации ствола головного мозга оказывает тормозящее влияние на передачу афферентных импульсов из мышц и моторных импульсов, идущих от центральной нервной системы к мышцам по альфа- и гамма-волокнам.

Многочисленными наблюдениями Гранита (1957) установлена тесная функциональная связь между ретикулярной формацией, активностью альфа-волокон (возбуждение которых вызывает сокращение мышц) и активностью гамма-волокон (возбуждение которых вызывает изменение функционального состояния различных структур перво-мышечного аппарата). Регистрируя электрическую активность нервных волокон, они установили, что раздражение ретикулярной формации вызывает усиление или угнетение импульсации в моторном нерве, мионевральных синапсах, в мышечных веретенах, в сухожильном аппарате Гольджи. Богатство рецепторных образований в скелетных мышцах (чувствительная альфа-иннервация мышечных волокон, гамма-иннервация мышечных веретен и сухожильные рецепторы Гольджи) обеспечивает обширную информацию центральной нервной системы о процессах, происходящих в скелетных мышцах.

Сложные взаимоотношения между различными центральными нервными образованиями в восприятии афферентной импульсации, идущей от мышечных рецепторов, и в формировании эфферентных сигналов к мышцам обеспечивают регуляцию функционального состояния нервно-мышечного аппарата.

Таким образом, наблюдения, проведенные различными методами, указывают на несомненный факт регулирующего влияния центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата.

Установлено также, что центральная нервная система оказывает значительное влияние не только на возбудимость нервно-мышечного аппарата, но и на те изменения газового обмена в организме, которые возникают при мышечных нагрузках. Среди работ, посвященных функциональной связи коры головного мозга и внутренних органов, имеются работы, касающиеся разбрасываемого нами вопроса. Сюда относятся исследования Ольнянской (1932, 1950). опыты заключались в следующем. Испытуемый, на котором предварительно был изучен основной обмен, производил мышечную работу, поднимаясь на табурет и спускаясь с него под удары метронома в течение 1,5—2 мин. Отмечено, что работа вызывает повышение легочной вентиляции, потребления кислорода и выделения углекислоты. Через несколько сеансов применяли только условный раздражитель — метроном. Оказалось, что при этом газообмен также повышается, как и при мышечной работе. Аналогичные результаты получены ею также и в опытах, проведенных на животных. Воздействием на кору головного мозга одним условным раздражителем удавалось изменить интенсивность и характер основного обмена в организме.

Изменения в интенсивности газового обмена у людей в условиях рабочей обстановки, отмечаемые еще до начала работы, также связаны с условнорефлекторными механизмами, при которых условным раздражителем является непосредственная производственная обстановка, в которой совершался трудовой процесс.

Влияние центральной нервной системы на обмен веществ при мышечной деятельности отмечено также и у спортсменов перед началом состязаний (Лехтман, 1945; Смирнов, 1952; Лешкевич, 1954; Яковлев, 1954; Ханна, Кростев, Илиев, 1954), что также может быть обусловлено образованием условного рефлекса на обстановку. Аналогичные наблюдения, полученные в опытах на собаках, описаны Савченко (1942). Отмечалось, что только помещенные животные в комнату, где обычно проводился опыт (утомление беганием), вызывает повышение потребления кислорода.

Исследуя механизмы возникновения условнорефлекторных изменений газообмена, Ольнянская и Трубицына (1961) установили, что эти изменения выявляются раньше других показателей функционального состояния как центральной нервной системы, так и нервно-мышечного аппарата. Отмечено, что при образовании ус-

ловных рефлексов при мышечной работе регистрируемые при этом изменения электрических потенциалов мозга и мышц обнаруживаются позже (через 8, 22, 30 и более сочетаний условного раздражителя с безусловным), чем изменения газообмена. Это показывает, что условнорефлекторное повышение газообмена, наступающее в процессе мышечной работы, является следствием усиления окислительных процессов в ткани мозга, что ведет к изменению электрической активности центральной нервной системы и нервно-мышечного аппарата. Таким образом, повышение газообмена, вызванного условным раздражителем, ранее сочетавшимся во времени с мышечной работой, связано с непосредственным влиянием на тканевой обмен. Эти влияния осуществляются нервными механизмами, о чем свидетельствует скорость наступления изменений газообмена под влиянием условного раздражителя.

Возможность условнорефлекторного воспроизведения изменений газообмена в связи с мышечной работой свидетельствует о том, что изменение окислительных процессов при мышечных нагрузках регулируется корой головного мозга.

Значительное влияние оказывает центральная нервная система также и на биохимизм самих мышц. По наблюдениям Титова (1955), сигнал мышечной работы вызывает у собак изменение артерио-венозной разницы в содержании кислорода в крови, оттекающей от покоящейся конечности.

Изменение обмена некоторых веществ в мышечной ткани наблюдалось также и при применении безусловных раздражителей. Так, Макаrenchко (1940a) при раздражении двигательной зоны коры мозга собак введением марлевого тампона под твердую мозговую оболочку наблюдал повышение сахара (редуцирующих веществ) в крови, оттекающей от конечности.

По наблюдениям Федорова (1941), проведенным на теплокровных животных, в мышцах задних конечностей, лишенных нервной связи с центральной нервной системой, снижается интенсивность окислительно-восстановительных процессов, что выражается в уменьшении потребления кислорода и образования углекислоты и в снижении расхода углеводов. При возбуждении центральной нервной системы повышается расход углеводов, в период наркоза, напротив, потребление кислорода и образование углекислоты снижается. Попов (1950) наблюдал, что удаление спинного мозга на уровне 5—6-го шейного позвонка и перерезка блуждающих нервов у собак вызывает нарушение регуляции тканевых процессов, что выражается в отсутствии обычных реакций денервированных органов на введение ядов. Яковлев (1953) также отметил зависимость изменений обмена веществ от влияния центральной нервной системы. Так, усиление процессов торможения в центральной нервной системе введением брома снижает использование энергетических ресурсов в организме в период работы и понижает работоспособность. В состоянии же возбуждения, выз-

ванного введением фенамина, наблюдается повышение работоспособности.

Далее Эшштейн (1953) отметил, что изменение функционального состояния центральной нервной системы введением первитина и кардиазола вызывает снижение кислоторастворимой фракции фосфора и повышение кислотонерастворимой фракции фосфора в мышцах.

Рахманкулова (1959) на спинальных, бульбарных и таламических лягушках наблюдала изменение интенсивности поглощения кислорода мышцей, что указывает на значительную роль различных отделов центральной нервной системы в регуляции обмена веществ в мышечной ткани. Повышение возбудимости спинного мозга стрихнином ведет к повышению поглощения кислорода, снижение же возбудимости спинного мозга кокаином вызывает снижение поглощения кислорода мышцей.

В литературе описаны наблюдения, показывающие, что изменение газообмена можно наблюдать и при гипносуггестивных воздействиях на центральную нервную систему.

Васильевский и Каган (1935) описывают следующие наблюдения: внушение легкости выполняемой работы ведет к падению потребления кислорода и уменьшению частоты пульса. Несмотря на предшествовавшее крайнее физическое утомление, темп работы возрастает. Наоборот, внушение испытуемому, что он производит тяжелую работу, вызывает повышение потребления кислорода, повышение частоты пульса, усиление легочной вентиляции.

Ефимов (1936) при воображаемой мышечной работе отметил, что у испытуемых, находящихся в покое, но несколько минут представлявших себе, что они поднимают груз, газообмен повышался на 12—48%. Интенсивность изменения газообмена зависит от тяжести работы, представлявшейся испытуемому. Шатенштейн (1939) установил, что внушение значительно изменяет процессы, протекающие в организме. При этом внушение испытуемым тяжести или легкости работы сопровождается изменениями газообмена соответственно внушаемому объему работы. При одной и той же стандартной нагрузке испытуемому внушали либо более легкую, либо более тяжелую работу. Оказалось, что при внушении легкой работы газообмен понижается примерно на 30—40% ниже обычного, вентиляция легких также понижается с 20—35 до 12—19 л в минуту. Пульс замедляется на 6—7 ударов в минуту. Продолжительность работы испытуемого увеличивается, а чувство усталости уменьшается. В противоположность этому внушение тяжелой работы вызывает повышение газообмена на 15—30%, вентиляция легких усиливается с 20—30 до 50 л. Сокращается время, в течение которого испытуемый мог работать, усталость увеличивается.

Левин и Эголинский (1936) также отмечали, что внушение тяжелой работы вызывает у испытуемых повышенную легочную вентиляцию и усиленную деятельность сердца.

Некоторые наблюдения, полученные в клинических условиях, также указывают на связь центрально-нервных процессов с мышечной деятельностью. Гольман (1935) исследовал влияние воображаемой работы ампутированной конечности на вегетативные сдвиги в организме. При выполнении плюзорной работы у больного отмечаются учащение пульса и дыхания, повышение газообмена, повышение теплопродукции, покраснение лица. При умеренной работе возникает чувство усталости, которое при продолжении работы сменяется чувством боли в этой, фактически отсутствующей конечности. Анализируя эти наблюдения, Гольман делает допущение, что при плюзорной работе ампутированной конечности, как и при реальной работе здоровых людей, чувство утомления связано с таламической областью центральной нервной системы.

Эти работы показывают, что центральная нервная система играет значительную роль не только в регуляции возбудимости нервно-мышечного аппарата, но и в изменении процессов тканевого обмена в нормальных и патологических условиях.

Следует подчеркнуть, что перед нами не стояла задача представить в данном разделе исчерпывающую литературу по вопросу о влиянии центральной нервной системы на обмен веществ. Большое количество исследований по данному вопросу освещено в специальных трудах. Нами же использованы лишь те литературные данные, которые касаются роли центральной нервной системы в регуляции, главным образом энергетического обмена в условиях мышечных нагрузок.

Установлено также, что центральная нервная система оказывает значительное влияние на функциональное состояние миелинервальных синапсов. Интенсивность сокращений нервно-мышечного аппарата в значительной степени зависит от функционального состояния миелинервальных синапсов, являющихся звеном между нервными волокнами и мышечными клетками. Миелинервальные синапсы, определяющие передачу импульса от нерва к мышце, представляют собой высокочувствительные образования, легко впадающие в состояние пессимума, что, несомненно, играет роль в развитии утомления. Влияние центральной нервной системы на миелинервальные синапсы и значение этих механизмов в утомлении мышц является мало исследованной областью. Тем не менее, относящиеся к этому вопросу работы указывают на значительную роль центральной нервной системы в регуляции функционального состояния миелинервальных синапсов.

К одной из первых работ относится работа Гинцинского (1927). Возбуждая центральную нервную систему стрихнином, он отметил улучшение проведения возбуждения через миелинервальные синапсы и усиление сокращений нервно-мышечного аппарата.

Славцкий (1954) исследовал состояние миелинервальных синапсов на больных с травматическими повреждениями двигательной

области коры головного мозга и наличии пареза кисти руки. Отмечено, что у здоровых людей при раздражении точки расположения двигательного нерва кисти руки с частотой до 1000 в 1 сек. пессимум не развивается. У больных же с травматическим поражением двигательной зоны коры мозга такое же раздражение вызывает состояние пессимума. Аналогичное снижение лабильности мионевральных синапсов отметил Иванов-Дятлов (1954) при травмах головного мозга, что выражается в понижении порога частотных параметров пессимального торможения нервно-мышечного аппарата. Бабиченко (1956) отметил снижение лабильности мионевральных синапсов у больных со значительным повреждением спинного мозга.

В работах Верзиловой-Эрдман (1956) показано, что при различных функциональных состояниях центральной нервной системы, вызванных различными воздействиями (раздражением промежуточного мозга, кристаллом поваренной соли, введением инсулина, условнорефлекторными раздражениями, удалением различных отделов головного мозга), наступают изменения длительности латентного периода и скорости проведения волны возбуждения от нерва к мышце. Эти факты свидетельствуют о значительной роли центральной нервной системы в регуляции функционального состояния мионевральных синапсов.

О том же свидетельствуют и многочисленные работы Валидова (1934, 1955, 1962) и его сотрудников. Изучая роль центральной нервной системы в деятельности нервно-мышечного аппарата, они установили, что различные отделы центральной нервной системы оказывают влияние на: 1) скорость проведения возбуждения в нерве (Харисова, 1959), 2) развитие мионеврального блока при утомлении нервно-мышечного аппарата одиночными раздражениями двигательного нерва (Валидов и Александрова, 1951; Валидов, Аленчиков и Архипова, 1959), 3) демаркационный потенциал мышечных волокон (Валидов, Колпакова и Добжецкая, 1959). Отмечено, что характер наблюдавшихся изменений зависит от функционального состояния центральной нервной системы. Повышение возбудимости спинного мозга стрихнином ускоряет развитие мионеврального блока, в то время как понижение возбудимости спинного мозга введением кокаина ведет к замедлению развития блока в передаче возбуждения с нерва на мышцы при утомлении нервно-мышечного аппарата и к снижению устойчивости его к альтерирующим воздействиям.

Об этом же свидетельствуют и наблюдения Плещинского (1959), установившего изменение времени передачи возбуждения с нерва на мышцу как у нормальных, так и у спинальных, бульбарных и таламических животных после введения им кокаина или стрихнина.

Ситникова (1962) в опытах на лягушках отметила, что раздражение промежуточного мозга постоянным током различной полярно-

сти вызывает изменение пессимальной реакции нервно-мышечного аппарата, вызванной раздражением двигательного нерва. Интенсивность этих изменений связана с силой тока, применявшегося для раздражений центральной нервной системы. Отмечена значительная роль афферентной импульсации в интенсивности наблюдавшихся явлений. При выключении проприоцептивных импульсов перерезкой трех задних спинно-мозговых нервных корешков пессимальное торможение выражено ярче. Биотокн нерва и мышц на деафферентированной конечности ослабевают, а спонтанная активность исчезает.

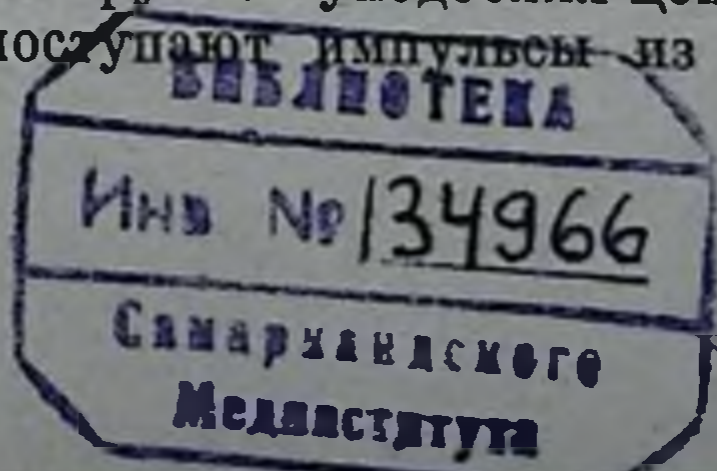
Таким образом, все приведенные наблюдения показывают, что центральная нервная система оказывает значительное влияние на функциональное состояние миелинового аппарата.

Значительная роль принадлежит центральной нервной системе также и в регуляции сократительной способности нервно-мышечного аппарата — его работоспособности.

Предположение об участии центральной нервной системы в явлениях утомления нервно-мышечного аппарата встречается уже в ранних работах, посвященных исследованию этого вопроса.

Моссо (Mosso, 1890), изучая утомление мышц впервые введенной им методикой эргографии, наблюдал, что утомленные мышцы человека могут сокращаться еще довольно долго при непосредственном раздражении двигательного нерва. На основании этого Моссо пришел к выводу, что в произвольном сокращении мышц человека принимает участие центральная нервная система. Утомление нервной системы, по мнению Моссо, является преобладающим фактором мышечного утомления, которое является следствием истощения нервной системы. Повышение эргограмм после легкой прогулки зависит, по мнению Моссо, от повышения возбудимости коры головного мозга. Исследованиями Богуславского (1891) и Конопасевича (1892) установлено, что тяжелая мышечная работа отражается на функциональном состоянии и тех мышц, которые сами в работе не участвовали. При таких условиях неработавшие мышцы дают меньше механической работы и утомляются быстрее, чем обычно. Если же в период значительного утомления мышц среднего пальца, сокращающегося вследствие электрического раздражения, производили несколько волевых сокращений мышц другой руки, то утомленные мышцы сокращались более интенсивно.

Богуславский (1891) объяснял наблюдавшиеся им факты накоплением образующихся при утомительной работе продуктов, которые с кровью приносятся в мышцы, находящиеся в покое, отравляют их и тем самым снижают работоспособность. Стимулирующее же действие массажа мышц неработающей руки на работу другой — утомленной — Конопасевич (1892) объяснял участием центральной нервной системы, которую он уподоблял центральной телеграфной станцией, куда поступают импульсы из много-



численных точек, расположенных на периферии, в частности из массируемой мышцы.

Сеченов в 1903 г., изучая влияние легкой работы одной руки на работоспособность другой — предварительно утомленной руки, получил, как он писал, неожиданные для себя результаты. Его опыты заключались в следующем. Одна рука работала до утомления, поднимая груз различного веса. Сокращения мышц графически регистрировались. Когда наступало снижение сокращений мышц руки, работа ее прекращалась, и груз поднимался другой рукой. В тех случаях, когда утомленная рука начинала снова работать после работы другой руки, ее сокращения, несмотря на предварительное утомление, становились значительно выше, чем в тех случаях, когда рука работала после некоторого периода отдыха.

Интенсивность сокращений мышц руки, предварительно утомленной, повышается также и после тетанического раздражения одной из конечностей (руки или ноги) и при всяком сильном движении тела.

Объяснение этих явлений Сеченов видит в том, что центростремительные импульсы, идущие от работающей конечности, заряжают энергией центральную нервную систему, в результате чего наблюдается стимуляция работы утомленной конечности.

После работы Сеченова, показавшего возможность изменить работоспособность утомленных мышц раздражением различных чувствующих нервов (кожи, мышц, уха, глаз), накоплено большое количество аналогичных наблюдений. Изменение функционального состояния нервно-мышечного аппарата было отмечено при раздражении слуховых рецепторов звуком (Féfé, 1904, 1906; Шатенштейн, 1939), при раздражении терморецепторов теплом или холодом (Маршак, 1936), при раздражении зрительных рецепторов (Маршак, 1936; Мартьянова, 1951), при раздражении обонятельных рецепторов (Шатенштейн, 1939; Дмитриев, 1941), при раздражении вкусовых и болевых рецепторов (Шатенштейн, 1939). Сюда же относятся и работы, установившие повышение работоспособности утомленных скелетных мышц в условиях включения в работу другой неутомленной конечности (Шатенштейн и Иорданская, 1955; Трахтенберг и Савицкий, 1955; Булыгин и Николаева, 1956). Эти наблюдения подтвердили положение Сеченова о стимулирующем влиянии на работу утомленных мышц различных чувствующих нервов, раздражение которых, изменяя функциональное состояние двигательных анализаторов, приводит к повышению работоспособности утомленных скелетных мышц.

Ройтбак и Дедабришвили (1959), изучая механизм феномена Сеченова, регистрировали одновременно работу мышц и биопотенциалы центральной и теменно-затылочных частей мозга. Отмечено, что повышение работы утомленных мышц конечности после кратковременной работы другой конечности сопровождается

изменением электроэнцефалограммы. Авторы приходят к выводу, что положительное влияние на работу мышц одной конечности кратковременной работы мышц другой конечности или раздражения зрительных рецепторов светом является результатом возбуждения ретикулярной формации ствола головного мозга и заключается в устранении коркового торможения.

При воздействии на центральную нервную систему методами прямого раздражения также отмечены определенные изменения работоспособности мышц.

Едергольм (Jäderholm, 1906), исследуя влияние центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата, регистрировал возбудимость двигательного нерва и работоспособность мышц. Установив предварительно постоянную высоту сокращений мышцы при раздражении седалищного нерва пиддукционным током, он наносил раздражение на центральную нервную систему химическими, механическими и электрическими раздражителями. При этом наблюдалось снижение высот сокращения мышцы. В некоторых опытах наблюдалось выпадение отдельных ее сокращений.

Значительное влияние центральной нервной системы на работоспособность нервно-мышечного аппарата установлено также исследованиями Орбели и его сотрудников. Эти исследования представляют собой дальнейшее экспериментальное развитие вопроса о роли симпатической нервной системы в регуляции функционального состояния скелетных мышц, впервые установленной Орбели и Гинецинским в 1923 г.

Возбуждая центральную нервную систему введением стрихнина, Гинецинский (1927) вызывал усиление сокращения скелетных мышц, предварительно утомленных раздражением периферического конца перерезанного седалищного нерва. Усиление работы мышц наблюдалось даже в тех случаях, когда связь мышцы с центральной нервной системой осуществлялась только через симпатические волокна.

Крестовников (1928), сравнивая развитие и характер тетануса при частичном удалении мозжечка, наблюдал значительные различия ответа мышцы на оперированной и неоперированной стороне. В то время как мышцы на оперированной стороне отвечают на тетаническое раздражение медленно развивающимся тетанусом, имеющим волнообразный характер, тетанус же мышцы неоперированной стороны начинается быстрым сокращением и не имеет волнообразного характера. Высота тетануса с оперированной стороны ниже, чем с нормальной. Возбудимость мышцы оперированной стороны также понижена, по сравнению с нормальной. Кроме того, отмечено, что при продолжительном раздражении мышцы оперированной конечности утомляются быстрее, чем нормальные.

Гершун (1930) наблюдал, что раздражение промежуточного мозга лягушки кристалликом поваренной соли ведет к увеличе-

нию высот сокращения лишенной кровообращения, утомленной мышцы, связанной с центральной нервной системой только через симпатические волокна. Изменения сокращений нервно-мышечного аппарата отмечены им также и при раздражении любого участка чувствующих нервов. Эффект наступает только при значительном изменении функционального состояния, например при болевых раздражениях. Наблюдавшиеся рефлекторные изменения сокращений мышц осуществляются через симпатическую нервную систему (Гершун, 1950).

Изменение работоспособности скелетных мышц отмечается и при раздражении мозжечка. Зимкина (1943), Беленькая и Зимкина (1945), затем Межера (1961), раздражая мозжечок, отмечали повышение работоспособности мышц в опытах на голубях и собаках. Страх (1941) при одностороннем удалении мозжечка у собак и кроликов наблюдал снижение интенсивности сокращений мышц на оперированной стороне.

Баяндуров и его сотрудники (1944, 1945), изучая влияние центральной нервной системы на трофику тканей, установили, что у животных с удаленными полушариями мозга наблюдаются значительные изменения функционального состояния нервно-мышечного аппарата, выражающиеся в снижении работоспособности и в нарушении углеводного обмена мышц. Напротив, Попов (1954) в опытах, проведенных на лягушках, наблюдал, что одностороннее удаление полушарий мозга задерживает развитие утомления мышц. По наблюдениям Шошенко (1961), рефлекторно вызванное снижение мышечных сокращений у нормальных голубей и кур наступает в период от 1 до 50 мин. Возбудимость мышц в начале работы повышается, а по мере утомления снижается. Перерезка передней половины спинного мозга в грудной области ведет к ускорению утомления дуги сгибательного рефлекса. Через 15—30 дней после перерезки развивается состояние относительной неутомляемости дуги сгибательного рефлекса.

Никанорова (1961) наблюдала значительные изменения работоспособности скелетных мышц при хирургических и фармакологических воздействиях на центральную нервную систему. После перерезки спинного мозга на уровне 5—6-го грудных сегментов, как и при уретановом наркозе, работоспособность мышц снижается и восстановление замедляется.

Анализируя механизмы регулирующего влияния центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата в организме, Гальберштатас (1961), Степанов и Бураков (1961) приходят к выводу, что субординирующее влияние центральной нервной системы на мышцы осуществляется при участии афферентной импульсации и представляет собой результат взаимодействия и взаимозависимости центральной нервной системы и периферии.

Изменение работоспособности мышц было установлено также и условнорефлекторными методами. Об этом свидетельствуют наблюдения Розенблат (1951), Верещагина и Розенблат (1952), которые показали, что под влиянием условного раздражителя (звук метронома) утомление наступает позже и процент восстановления работоспособности утомленных мышц увеличивается.

Слоним (1953) отметил, что, пользуясь условнорефлекторным раздражителем, можно вызвать не только стимуляцию, но и утомление мышц. В работе Осиповой (1962) установлена зависимость условнорефлекторных изменений работы мышц от степени утомления. Так, если условный сигнал дается на фоне максимальной эргограммы, то наблюдается ее увеличение, если же он дается в начале работы, то наблюдается снижение эргограммы.

Эти наблюдения показывают, что функциональное состояние мышц, одним из критериев которого является их работоспособность, находится под корригирующим влиянием центральной нервной системы.

Влияние центральной нервной системы на работоспособность нервно-мышечного аппарата установлена также и при раздражении различных отделов головного и спинного мозга поляризующим током. По наблюдениям Лапицкого (1941), раздражение головного мозга анодом постоянного тока повышает возбудимость как центральной, так и периферической нервной системы. Раздражение же головного мозга катодом повышает возбудимость центральной и периферической нервной системы, усиливает сокращение мышц сгибателей, снимая частично их утомление.

Попов (1950) установил, что раздражение катодом спинного мозга вызывает ослабление сокращений мышц при непрямом их раздражении индукционным током. Анодизация же спинного мозга повышает возбудимость нервно-мышечного препарата и усиливает его работоспособность.

Изменение функционального состояния нервно-мышечного аппарата было отмечено также и при воздействии на центральную нервную систему фармакологическим методом.

Росин, Скулов (1936) для воздействия на парасимпатические центры употребляли хлористый кальций и ацетилхолин, для воздействия на симпатические центры — эрготамин, адреналин и хлористый калий. Исследование действия этих веществ проводилось накладыванием на вскрытую ромбовидную ямку лягушки бумажки, смоченной в испытуемом растворе. На работающую лапку была наложена лигатура для предотвращения действия этих веществ на мышцу при возможном проникновении их в кровь. Мышцы утомлялись при прямом раздражении. Было отмечено, что ацетилхолин вызывает угнетение работоспособности, атропин же, наоборот, ведет к усилению работы мышцы. Эрготамин действует угнетающе, а адреналин — стимулирующе на работу нервно-мышечного аппарата. Серебрянников (1936) отмечал изменение хронаксии

мышцы при наложении на ромбовидную ямку раствора хлористого калия и хлористого кальция. При этом хлористый калий увеличивает, а хлористый кальций уменьшает хронаксию мышцы.

Эти опыты проводились при вскрытой ромбовидной ямке и при нарушении кровообращения работающих мышц наложением лигатуры. В таких условиях нормальное питание конечности отсутствовало, а следовательно были изменены все процессы обмена веществ, протекающие в работающей и утомленной конечности. Это могло явиться источником ошибочных выводов.

Нами проведены опыты в условиях сохранения нормального питания как центральной нервной системы, так и нервно-мышечного аппарата. Изменение функционального состояния центральной нервной системы достигалось «субокципитальным» введением фосфорнокислого калия, глюконата кальция, эрготамин, витамина В₁, кофеина, бензедрина, ацетилхолина, атропина.

Утомление икроножных мышц лягушки достигалось ритмичными раздражениями перерезанного седалищного нерва конденсаторными разрядами (0,25 мф) с частотой 40 раздражений в минуту. Сила раздражения дозировалась индукционным аппаратом, частота раздражений регулировалась метрономом.

Как видно на рис. 1, субокципитальное введение фосфорнокислого калия (0,05 мл, 1/9 М раствора) или резерпина (10 γ) вызывает увеличение работоспособности мышцы.

Эрготамин (0,02 мл раствора) при введении в спинномозговой канал оказывает угнетающее действие на работоспособность скелетной мышцы.

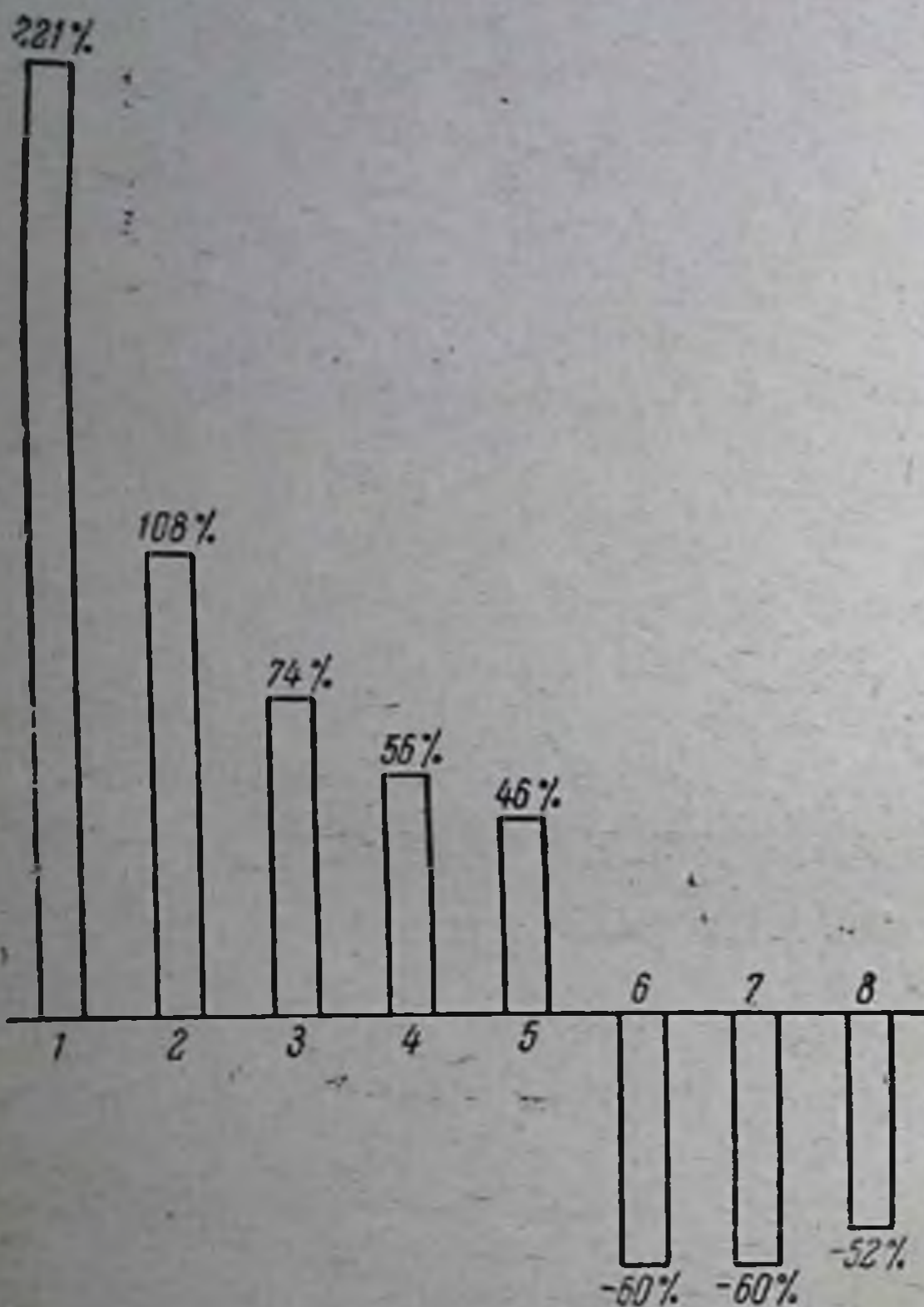


Рис. 1. Влияние введения в спинно-мозговой канал различных веществ на сокращения утомленного нервно-мышечного аппарата (в % от исходной высоты сокращений)

1 — фосфорно-кислый калий; 2 — резерпин; 3 — тиаминхлорид; 4 — кофеин; 5 — эрготамин; 6 — ацетилхолин; 6 — глюконат кальция; 7 — серотонин; 8 — эрготамин.

Введение в спинномозговой канал витамина В₁ (0,03—600 γ) вызывает усиление интенсивности сокращения утомленного нервно-мышечного аппарата. Введение кофеина (1—5%) также усиливает сокращения утомленных мышц лягушки.

Повышение работоспособности мышц у людей под влиянием кофеина отмечали Закусов (1953) и Косилов и Фруктов (1953). По наблюдениям Кундпева (1954), кофеин вызывает двухфазное действие. Первая фаза характеризуется повышением работоспособности мышц, в то время как во второй фазе его действия отмечается понижение работоспособности. Введение брома приводит к уменьшению утомляемости, введение же алкоголя усиливает ее.

Субокулярное введение бензедрина (0,002—0,02%) в большинстве проведенных нами опытов не вызывало усиления сокращения утомленных мышц. Отмечено лишь, что после введения в спинномозговой канал бензедрина появляется усиленная и учащенная двигательная реакция животного, в то время как повышения мышечных сокращений не наблюдается.

Глюконат кальция (3%) при введении в спинномозговой канал резко снижает работоспособность мышц. Атропин (0,001, 0,01, 0,1%) не дает четкой картины действия на сокращения нервно-мышечного аппарата.

Введение ацетилхолина в спинномозговой канал в количестве 0,0005 гаммы вызывает не угнетение, как следовало ожидать на основании работ Росина, а стимуляцию работы мышц. Это говорит о том, что характеристика ацетилхолина как фармакологического вещества еще не достаточно полно изучена. Как показали наблюдения, его нельзя полностью отнести к парасимпатикотропным веществам. При определенных условиях он может вызвать и симпатическую реакцию.

Изменение функционального состояния центральной нервной системы введением брома, как это видно из работы Верещагина и Розенблат (1962), также приводит к изменению работоспособности нервно-мышечного аппарата. Прием брома (0,15 г) за 45 мин. до начала статической работы снижает длительность удерживания груза в сжатом состоянии. Чувство усталости наступает раньше.

Приведенный материал с несомненностью устанавливает значительную роль центральных влияний на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата. Изменение состояния центральной нервной системы, вызванное различными методами, ведет к изменениям в состоянии нервно-мышечного аппарата.

УЧАСТИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ
В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Мысль об участии химических веществ в деятельности центральной нервной системы впервые была высказана И. П. Павловым в речи при получении Нобелевской премии в 1904 г. Анализируя механизмы нервно-рефлекторных процессов, И. П. Павлов указывал на значение прямого влияния гуморальных раздражителей внутренней среды на состояние центральной нервной системы. Касаясь этого вопроса, он писал: «Как интенсивность, так и наличие или отсутствие рефлексов прямо зависит от состояния возбудимости рефлекторных центров, а оно, в свою очередь, находится в постоянной зависимости от химических и физических свойств крови (автоматическое раздражение центров)». «Нельзя просто понимать все явление, без какого-нибудь особенного посредствующего состояния, какого-то особенного звена в ряду химических изменений в данной клетке». Развивая эту мысль далее, он писал: «Приходится признать в клетке нарочитый процесс или вещество, производимые истощением и прекращающие дальнейшую деятельность клетки как бы в предупреждение чрезвычайного, уже угрожающего, разрушающего размера». «И эти особенные процесс или вещество могут сообщаться, перейти и на окружающие клетки, совсем не участвующие в работе»¹. Эти высказывания И. П. Павлова свидетельствуют о том, что существование гуморального посредника в осуществлении процессов, совершающихся в центральной нервной системе, представлялось ему как необходимое звено, без допущения существования которого нельзя понять внутренние, интимные механизмы функционирования центральной нервной системы.

В работах Самойлова (1925) имеются указания на возможность участия гуморальных веществ в нервно-рефлекторных процессах как на периферии, так и в центральной нервной системе. В статье, посвященной этому вопросу, он делает следующее заключение: «Везде, где нет слияния между пограничными клетка-

¹ И. П. Павлов. Двадцатилетний опыт. 5 изд., 1932, стр. 326.

ми и где процесс возбуждения должен перейти с одной клетки на другую будь то синапсы в центральной нервной системе, будь то граница между эфферентными нервами и эфферентными органами, мы поймем и потерю времени в передаче возбуждения, и суммирование, и односторонность передачи, если примем, что из двух соприкасающихся клеток одна выработала в себе способность выделять раздражающее вещество, а другая — способность реагировать на это вещество»¹.

Шеррингтон (Sherrington, 1925) также считал необходимым допустить существование гуморального посредника при передаче импульса через интерневрональные синапсы. По его мнению, в синапсе при прохождении афферентного импульса выделяется какое-то вещество. Каждый одиночный импульс сопровождается образованием небольшого количества этого вещества. В результате серии раздражений концентрация вещества достигает пороговой величины по отношению к другому нейрону. Всякое последующее возбуждение встречает в синапсе некоторое количество гуморального агента и потому быстро доводит его концентрацию до порогового уровня. При сильных импульсах количество активного вещества может значительно превзойти пороговую величину, в результате чего после прекращения раздражения эффект исчезает не сразу. Действие будет длиться до тех пор, пока концентрация вещества не упадет ниже порога. Прямых доказательств такого положения в то время не имелось, но по мере накопления экспериментальных наблюдений вероятность его возрастала.

В дальнейшем Шеррингтон поставил под сомнение выдвинутое им ранее положение, но в многочисленных работах ряда авторов, проведенных в последующие годы, были получены экспериментальные доказательства участия гуморальных механизмов в деятельности центральной нервной системы.

Еще в ранних наблюдениях Штейнаха (Steinach, 1929, 1930), а затем Габерляндта (Haberlandt, 1929, 1930, 1931), было установлено, что в различных частях головного мозга (большой мозг, средний, промежуточный мозг и мозжечок) и в спинном мозгу имеются какие-то вещества, обладающие возбуждающим действием. Авторы отмечали, что животные после ежедневного, в течение 3—7 дней, подкожного введения водной эмульсии мозга становятся более беспокойными и оживленными, чем контрольные. У подопытных животных отмечается более прямое положение тела при сидении, что указывает на повышение тонуса мышц.

Изучение вопроса о значении гуморальных процессов в нервной деятельности получило бурное развитие в 30—40-х годах. Именно за этот период накопилось огромное количество данных, указывающих на то, что во всех органах и тканях в процессе их

¹ А. Ф. Самойлов. Сб., посвященный 75-летию И. П. Павлова, 1925, стр. 75.

деятельности образуются вещества, которые, изменяя состав внутренней среды органов, оказывают влияние на их функциональное состояние. Действуя на рецепторы внутренних органов, они принимают участие в формировании афферентных сигналов с периферии. Изменяя химизм внутренней среды мозга, они оказывают действие на состояние центров нервной системы, являясь, по выражению И. П. Павлова, автоматическими раздражителями центров. Образываясь в клетках самой ЦНС, они осуществляют передачу нервных импульсов в синапсах с афферентного на эфферентный путь. Выделяясь в общее кровяное русло, гуморальные вещества оказывают влияние на функцию различных органов и, наконец, участвуют в передаче нервного импульса с периферии на эффектор (Быков, Штерн, Разенков, Коштоянц, Бабский, Кибяков и их сотрудники).

По мере накопления экспериментальных фактов, полемический характер работ в начале разработки этой проблемы сменился общим признанием тесной связи гуморальных и нервных процессов. Установлено, что реакция нервной системы как на внешние, так и на внутренние раздражители тесно связана с химическими процессами. Существование тесной связи между нервными и гуморальными процессами, показанное многочисленными исследованиями как отечественных, так и зарубежных ученых, раскрывающих все новые и новые закономерности в области нейро-гуморальной регуляции функций организма, показывают, что в сложном механизме регуляторных процессов гуморальные специфические и неспецифические реакции имеют важное значение.

Среди многочисленных работ Штерн (1936а, в, 1937, 1947) и ее сотрудников, посвященных вопросу непосредственной среды органов и тканей и установивших роль гуморальных механизмов в деятельности различных систем, имеются и наблюдения, касающиеся значения физиологически активных веществ мозга. Этими наблюдениями установлено, что в процессе жизнедеятельности в мозге образуются физиологически активные вещества — метаболиты, которые играют определенную роль в деятельности как самой центральной нервной системы и нервно-мышечного аппарата, так и других органов и систем.

Серией работ Герчиковой показано, что метаболиты мозга и кровь, оттекающая от мозга, вызывают увеличение содержания гликогена в печени, увеличение количества желчных пигментов и желчи (1936), повышение тонуса гладких мышц (1937), снижение инотропного эффекта сердца (1938), снижение кровяного давления и усиление секреции желудочных желез (1946).

Затем Сесюнин (1938) отметил, что метаболиты мозга холоднокровных животных оказывают на работу изолированного сердца лягушки положительное ино- и хронотропное действие, в то время как метаболиты мозга теплокровных животных вызывают отрицательный ино- и хронотропный эффект. Отрицательное

пно- и хронотропное действие, наблюдала и Селянинова (1939) при воздействии метаболитами мозга на сердце теплокровного животного (кошка).

Кричевская (1938) установила повышение выделения мочи у собак при интравенозном введении им ультрафильтрованного раствора метаболитов мозга.

Ампрагова (1940) наблюдала, что метаболиты мозга оказывают влияние также и на скелетные мышцы. При пропускании крови, оттекающей от мозга через сосуды задних конечностей лягушки, наблюдается значительное усиление сокращений утомленной мышцы.

К настоящему времени накопилось большое количество фактов, свидетельствующих о том, что различные функциональные состояния центральной нервной системы сопровождаются образованием физиологически активных веществ, которые, поступая в кровь, оказывают влияние на работу органов. Эти факты обнаружены при: 1) условнорефлекторном раздражении, 2) прямом раздражении центральной нервной системы, 3) раздражении центрального конца перерезанного блуждающего, симпатического, депрессорного нервов или спинокаротидного нерва.

В 1930—1931 гг. Быков и Алексеев-Беркман (Bykov a. Alexeew-Berkman), показали возможность образования условных рефлексов на денервированных органах. Ими было отмечено, что условнорефлекторное изменение диуреза сохраняется и после денервации почки. На основании этих опытов было сделано предположение, что наблюдаемая реакция осуществляется через включение в аффлекторном пути какого-то инкреторного органа, продукты которого, поступая в кровь, действуют на почку.

Разенков и Пчелина (Rasenkow a. Ptschelina, 1931), изучая деятельность пищеварительного тракта, провели опыты на собаках с перерезанным спинным мозгом и блуждающими нервами. У таких собак при раздражении коры головного мозга наступает изменение реактивной способности денервированной поджелудочной железы на секретин. Эти наблюдения послужили основанием для заключения, что при возбуждении мозга образуются физиологически активные вещества, которые, поступая в кровь, оказывают действие на денервированную железу. Аналогичные результаты были получены Шароватовой (1936) при изучении секреции желудочных желез.

Как показано в работах Риккль (1934), Конради и Михельсона (1935), а затем Бенетато (Benetato, 1936), кровь, взятая у животного из яремной вены во время раздражения нерва при введении ее в сонную артерию другому животному, вызывает те же явления, которые сопровождают раздражение нерва у первого животного. А именно: замедление дыхания и пульса при раздражении блуждающего и депрессорного нерва и учащение дыхания при раздражении симпатического нерва.

Позже Риккль (1948) отметила, что жидкость, оттекающая от изолированной головы лягушки, собранная на фоне покоя и на фоне возбуждения, содержит физиологически активные вещества, которые оказывают отрицательное ино- и хронотропное действие на сердечную мышцу как холоднокровных, так и теплокровных животных.

Гидобро, Торо (Huidobro, Toro a. oth., 1935) наблюдали, что у кошек, кроликов и собак в условиях перекрестного кровообращения при раздражении блуждающего нерва изменения кровяного давления наступают как у донора, так и у реципиента.

Блинова и Лобова (1936) отмечали, что спинномозговая жидкость и кровь, взятая из мозгового синуса после раздражения коры головного мозга, вызывают изменения работы изолированного сердца. Изменение физиологических свойств крови и спинномозговой жидкости наблюдается также и при рефлекторном воздействии на центральную нервную систему путем раздражения центрального конца чревного нерва. Далее, Горшкова и Курцин (1937) отметили изменение работы сердца под влиянием жидкости, оттекающей от изолированной головы рыбы. Чанг (Chang a. oth., 1938) указывает, что у собаки, голова которой была соединена с телом только кровеносными сосудами, при раздражении центрального конца блуждающего нерва наблюдается изменение кровяного давления. При этом начальное падение кровяного давления сменяется его повышением. Анализ этого факта приводит авторов к выводу, что вторая фаза изменения кровяного давления является следствием участия в этом эффекте гормонов гипофиза. Первая же фаза связана с образованием в центральной нервной системе и выделением в кровь ацетилхолина. Подтверждением этого положения является установленное ими в этих опытах высокое содержание ацетилхолина в крови.

Баяндуров и его сотрудники (Баяндуров и Корчуганов, 1944, Баяндуров и Трофимова, 1945; Баяндуров, 1945), исследуя вопросы трофической функции центральной нервной системы, установили, что в состоянии покоя и при возбуждении головного мозга, в перфузионную жидкость выделяются физиологически активные вещества, обладающие способностью оказывать действие на работу сердца, на просвет кровеносных сосудов, на тонус гладкой мускулатуры кишечника и на дыхание.

Кроль (Kroll, 1935) наблюдал, что кровь, взятая у животного во время судорожного припадка при введении ее другому животному, вызывает у последнего возбуждение. Аналогичные результаты получены Хольмес (Holmes, 1935).

Цейтлин и Базарова (1936, 1937), Цейтлин и Воскобойникова (1937) установили изменения физиологических свойств спинномозговой жидкости и крови животных при рефлекторных раздражениях центральной нервной системы. Появление в спинномозговой жидкости веществ, снижающих рефлекторную возбудимость

спинальных лягушек, отметили Цейтлин и Воскобойникова (1937) и Цейтлин и Рокитянский (1937).

Участие гуморальных механизмов в деятельности центральной нервной системы установлено также и методом перекрестного кровообращения. Так, Пурпура (Purpura, 1956) отметил, что раздражение сетевидной формации ствола мозга кошки вызывает активацию электроэнцефалограммы. Такие же изменения электрической активности мозга зарегистрированы и у другой кошки при перфузии сосудов ее мозга кровью, оттекающей от мозга первой кошки в момент раздражения сетевидной формации мозга. Бауман и другие (Baumann, Sieke a. oth., 1960) отметили, что раздражение теменной и затылочной областей мозга собак вызывает судороги и изменение электроэнцефалограммы как у животного-донора, так и у животного-реципиента, голова которого снабжалась кровью донора. Шарплесс (Sharpless, 1961) установил, что раздражение сетевидной формации у кошек на уровне среднего мозга в течение 30 сек. с частотой 300 гц при длительности импульса 0,5 мсек вызывает выделение в кровь катехоламинов.

Изменение свойств крови, оттекающей от мозга, наблюдал Сяницын (1943) в опытах с перекрестным кровообращением двух собак при раздражении афферентных нервов изолированной головы.

Появление физиологически активных веществ в крови, оттекающей от мозга и в спинномозговой жидкости, обнаружено и при адекватном раздражении центральной нервной системы. Альперн (1944), вызывая глазо-сердечный рефлекс у собак, наблюдал изменение физиологической активности как спинномозговой жидкости, так и крови, оттекающей от мозга. Аналогичные результаты получены Альперном и в отношении свойств спинномозговой жидкости человека при рефлексе Ашнера.

Гальперин (1952) наблюдал, что перфузат мозга, полученный во время сеченовского торможения, обладает определенной активностью. Физиологическая характеристика этого перфузата аналогична характеристике действия ацетилхолина, т. е. он также вызывает сокращение спинной мышцы пиявки и замедление работы сердца. Кроме того, этот перфузат при введении под кожу вызывает торможение спинномозговых рефлексов.

Приведенный материал показывает, что в центральной нервной системе при различных функциональных состояниях образуются и поступают в кровь физиологически активные продукты метаболизма мозга, имеющие определенное значение для работы органов. Эти наблюдения свидетельствуют о значительной роли гуморальных механизмов в регулирующем влиянии центральной нервной системы.

Большое количество наблюдений показало, что в регулирующем влиянии центральной нервной системы на нервно-мышечный аппарат также принимают участие гуморальные механизмы. По

наблюдениям Анашкина и Бабского (1935), раздражение головного мозга вызывает медленно развивающееся изменение рефлекторного ответа мышц задней конечности в условиях разобщения нервных связей головного мозга с мышцей. Экстракт, приготовленный из ткани головного мозга после его раздражения, введенный в кровь другому животному, вызывает у последнего судорожный припадок.

Верзилова и Магницкий (1936), Верзилова и Юрман (1936) исследовали влияние раздражений головного мозга как безусловными (электрическое раздражение мозга, подраживание кошки собакой), так и условными воздействиями на изменения хронаксии мышц. Опыты проводились при выключении нервной связи мышцы с центральной нервной системой путем перерезки двигательного нерва и при перерезке спинного мозга. Они наблюдали, что хронаксия мышц при раздражении головного мозга изменяется, несмотря на то, что нервные связи исследуемой мышцы с центральной нервной системой были нарушены. Эти результаты привели к выводу, что при возбуждении головного мозга образуются физиологически активные вещества, которые, поступая в кровь, вызывают изменение функционального состояния мышцы.

В опытах на голубях и собаках Зимкина (1940, 1943, 1944), Зимкина и Столярская (1945), Беленькая и Зимкина (1945) наблюдали, что после перерезки спинного мозга в шейной части, перерезки блуждающих нервов на шее и удаления гипофиза раздражение мозжечка вызывало изменения кривой мышечного утомления. Они отмечают, что этот эффект можно наблюдать даже в условиях полного отделения мозжечка от всех нижележащих нервных образований, относящихся как к соматической, так и к вегетативной нервной системе. Выводы авторов сводятся к предположению, что, кроме нервного, существует гуморальный путь передачи влияния мозжечка на скелетные мышцы.

Возможность осуществления влияний ЦНС на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата гуморальным путем была показана также и нами (1944). Установлено, что в ткани головного мозга содержатся физиологически активные вещества, обладающие способностью усиливать сокращения утомленного нервно-мышечного аппарата. Эти вещества обнаруживаются и в крови, оттекающей от мозга, в цереброспинальной жидкости и в артериальной крови. На рис. 2 видно, что плазменная сыворотка артериальной крови и крови, оттекающей от мозга, так же как и цереброспинальная жидкость, повышает сокращения утомленного нервно-мышечного аппарата. Сыворотка крови, оттекающей от мозга, оказывает более сильное стимулирующее влияние, по сравнению с артериальной кровью или цереброспинальной жидкостью.

Стимулирующий эффект продуктов метаболизма мозга проявляется только в том случае, если испытание проводится на фоне

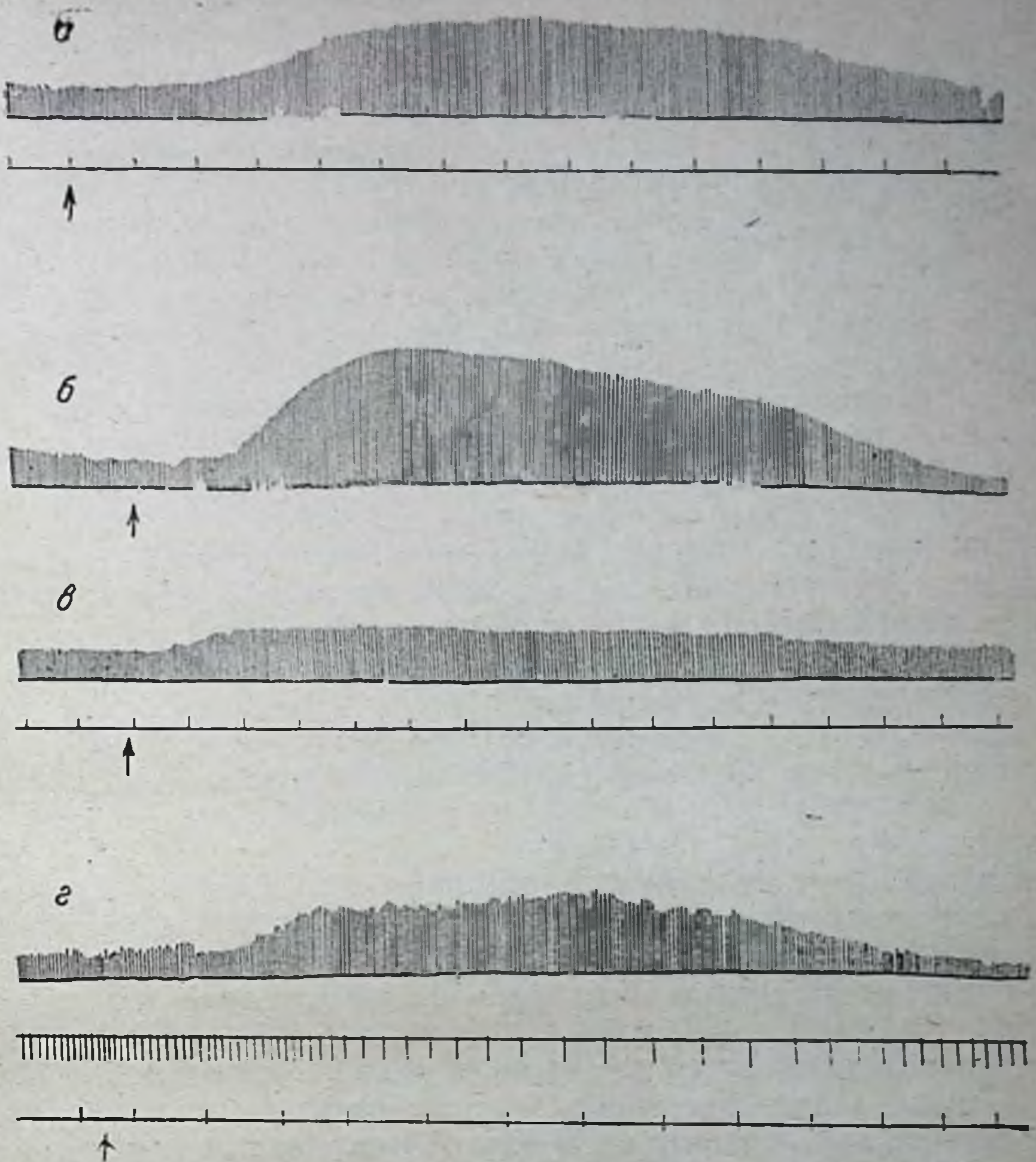


Рис. 2. Действие на утомленный нервно-мышечный препарат артериальной крови (а), крови, оттекающей от мозга (б), cerebro-спинальной жидкости (в) и экстрактов мозга (г).

значительного снижения сокращений нервно-мышечного аппарата, вызванного длительным ритмичным раздражением нерва. Этот факт находится в соответствии с положением, высказанным Введенским еще в 1891 г., о зависимости характера реакции на данный раздражитель от исходного уровня функциональной подвижности субстрата. Как явствует из наших наблюдений, возможность реализации гуморального влияния центральной нервной системы на работоспособность нервно-мышечного аппарата связана не только с изменением свойств продуктов метаболизма мозга, но главным образом с определенным состоянием реагирующих систем в нервно-мышечном аппарате.

Однако экспериментальные наблюдения, полученные на изолированном нервно-мышечном препарате, не дают основания полностью отождествить или провести аналогию между эффектом, вызванным введением продуктов обмена тканей извне, и той функцией, которую выполняют эти вещества при нормальных условиях их образования в организме. При введении экстрактов в организм чрезвычайно трудно учесть ряд моментов, таких, например, как концентрация нормально образующихся и циркулирующих в крови физиологически активных веществ, характер и время изменения их свойств при различных функциональных состояниях тех или иных физиологических систем.

Следует отметить, что работа и характер утомления изолированного нервно-мышечного препарата отличается от работы нервно-мышечного аппарата в целом организме. Различия заключаются как в длительности их работы, так и в развитии утомления. Длительность работы изолированного нервно-мышечного препарата, питающегося раствором Рингера, не превышает 10—15 мин., в течение которых высота сокращений мышцы падает почти до нуля. При этом спонтанного восстановления работоспособности мышцы не наблюдается. Утомление же нервно-мышечного аппарата организма наступает в среднем через 20—30 мин., после чего наблюдается некоторое увеличение работоспособности мышцы. Степень восстановления работы мышцы по отношению к начальному уровню выражается в среднем в 18%.

Надо думать, что явления частичного восстановления высот сокращения интактного нервно-мышечного аппарата связаны с сохранением нормальных связей между работающими мышцами и другими органами, главным образом с центральной нервной системой.

При изучении путей передачи влияния центральной нервной системы на работоспособность мышц условия утомления мышц изменяли. При одновременном утомлении обеих задних конечностей одна из них утомлялась раздражением интактного, другая — раздражением перерезанного нерва. Отмечено, что мышцы конечностей с интактным нервом работают на более высоком уровне, а явления частичного восстановления их работоспособности выражены ярче, чем на конечности с перерезанным двигательным нервом.

Надо думать, что интенсивность процессов, протекающих в нервно-мышечном аппарате как в состоянии его относительного покоя, так и в период повышенной деятельности, регулируется нервными и гуморальными факторами. Отсутствие одного из механизмов приводит к понижению работоспособности нервно-мышечного аппарата, результатом чего и является менее интенсивное восстановление работы мышц на стороне с перерезанным нервом.

Однако перерезка двигательного нерва не полностью исклю-

чает первую связь мышц с центральной нервной системой, которая может осуществляться через симпатическую нервную систему. Проведенные с этой целью опыты уточняют роль симпатической иннервации в передаче влияния центральной нервной системы на мышцы. За день до опыта у лягушек под эфирным наркозом разрушалась путем прижигания вся симпатическая цепочка с одной стороны. На следующий день перерезали седалищные нервы. На другой стороне симпатическая цепочка оставалась не поврежденной, но седалищный нерв был перерезан. На этой конечности связь мышцы с центральной нервной системой могла осуществляться не только через кровь, но и через симпатическую нервную систему. Условия утомления были одинаковы для обеих конечностей. Опыты показали, что конечность с нарушенной симпатической и моторной иннервацией в одинаковых условиях опыта утомляется значительно быстрее и сильнее, чем другая. Однако спонтанное восстановление работоспособности мышц имеет место на обеих конечностях.

Следует учесть возможность сохранения симпатических волокон в стенках кровеносных сосудов мышц, что могло обусловить некоторое повышение ее работоспособности.

Опыты с применением эрготаминна показали, что стимулирующее действие экстрактов мозга на работу изолированного нервно-мышечного препарата не связано с симпатической иннервацией мышц (рис. 3).

Отмечено, что эрготамин, снимая стимулирующее действие адреналина на работу утомленного нервно-мышечного аппарата, не снимает действия экстрактов мозга.

Значение гуморальной связи мышц с организмом показано также и в опытах с искусственной циркуляцией работающей конечности. Гуморальная связь с организмом одной задней конечности лягушки была нарушена путем выключения кровообращения. Питание конечности осуществлялось перфузией раствора Рингера через канолю, вставленную в бедреную артерию. Отток жидкости происходил через перерезанную бедреную вену. Нерв этой конечности не перерезался. На другой конечности нерв был перерезан, кровеносный же сосуд сохранен. Конечность, сохранившая нормальное кровоснабжение, служила контролем по отношению к другой конечности. Раздражение нервов обеих конечностей и запись миограмм производились одновременно.

Оказалось, что на конечности, сохранившей нормальное кровоснабжение, наблюдается аналогичное описанному повышение интенсивности сокращения утомленной мышцы. На конечности же, перфузируемой раствором Рингера, такое спонтанное восстановление работы мышцы отсутствует. Это показывает, что сохранение связи мышцы с организмом через кровь является важным условием для проявления описанного эффекта спонтанного частичного восстановления сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата.

Гуморальное влияние центральной нервной системы на функциональное состояние скелетных мышц было отмечено также и в работах Дурмишьяна (1955) при раздражении афферентных нервов у животных с перерезанным спинным мозгом. Им было показано, что физиологически активные вещества, образовавшиеся в центральной нервной системе в ответ на раздражение афферентных нервов, действуют на каудальный отрезок спинного мозга, изменяя функциональное состояние которого вызывает изменение хронаксии мышц. Сохранение этой части спинного мозга является обязательным условием для осуществления эфферентного пути рефлекса.

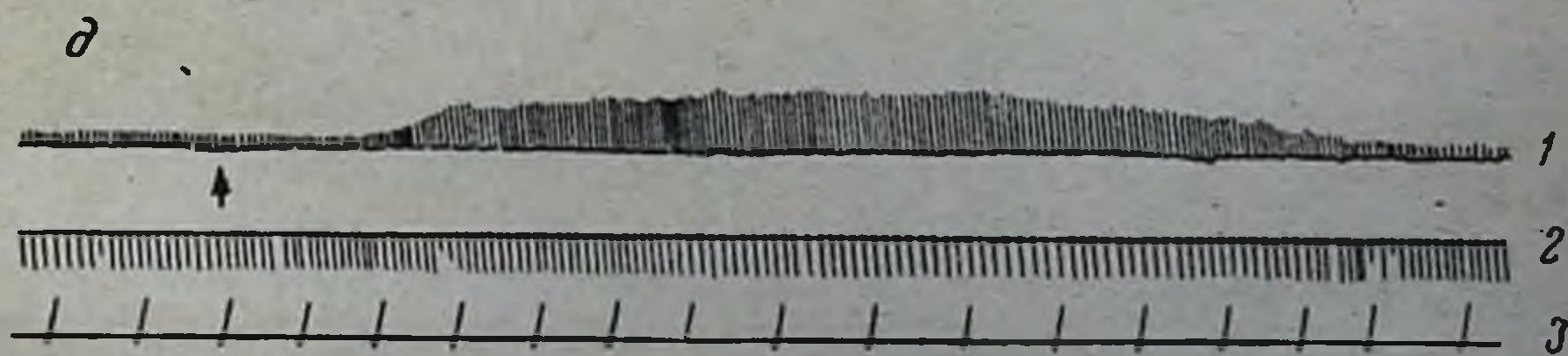
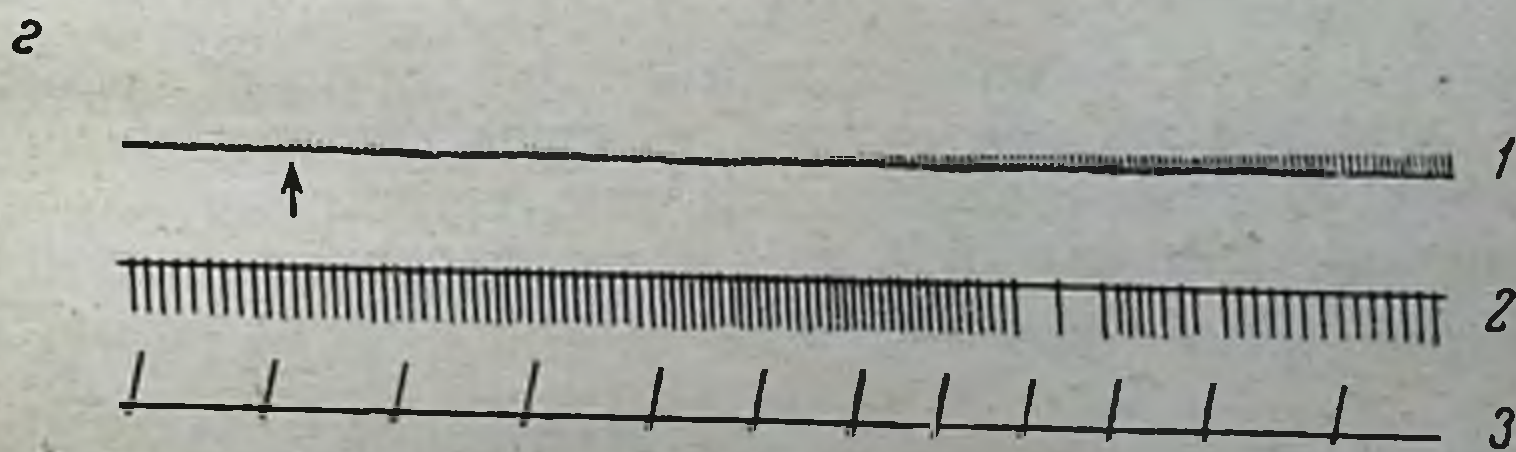
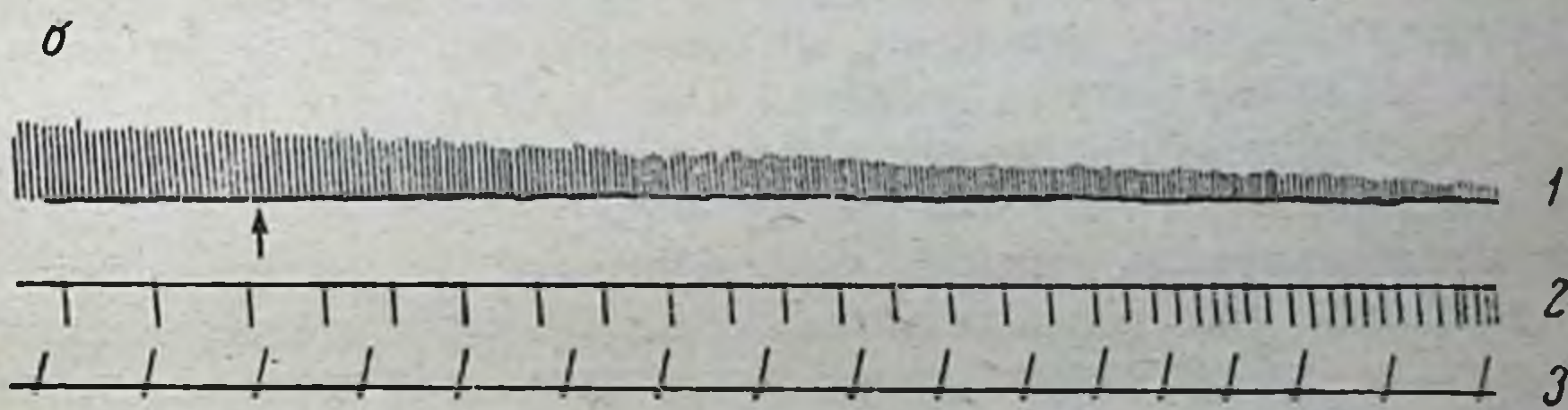
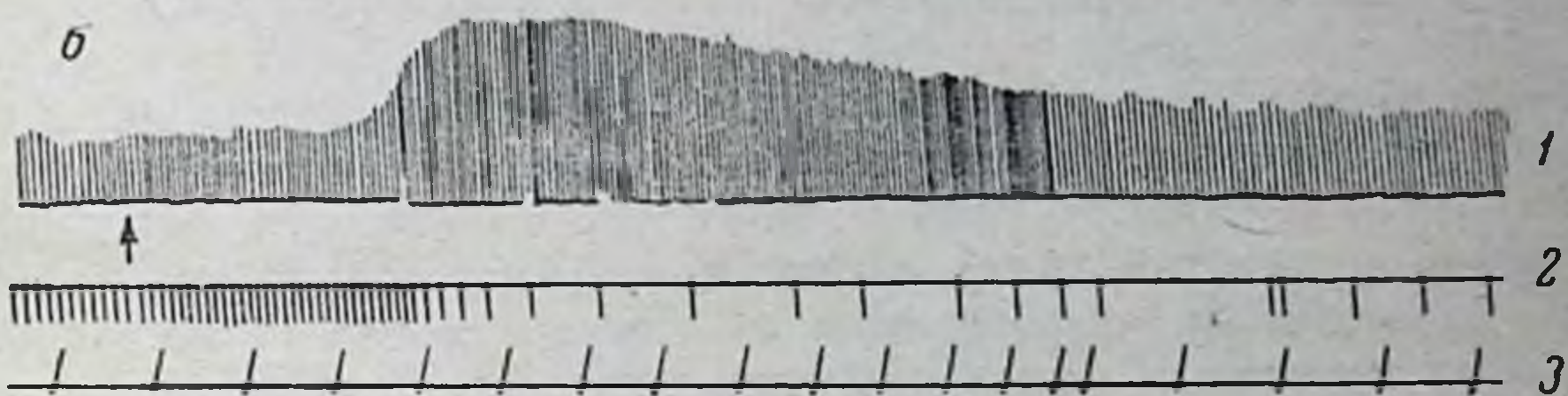
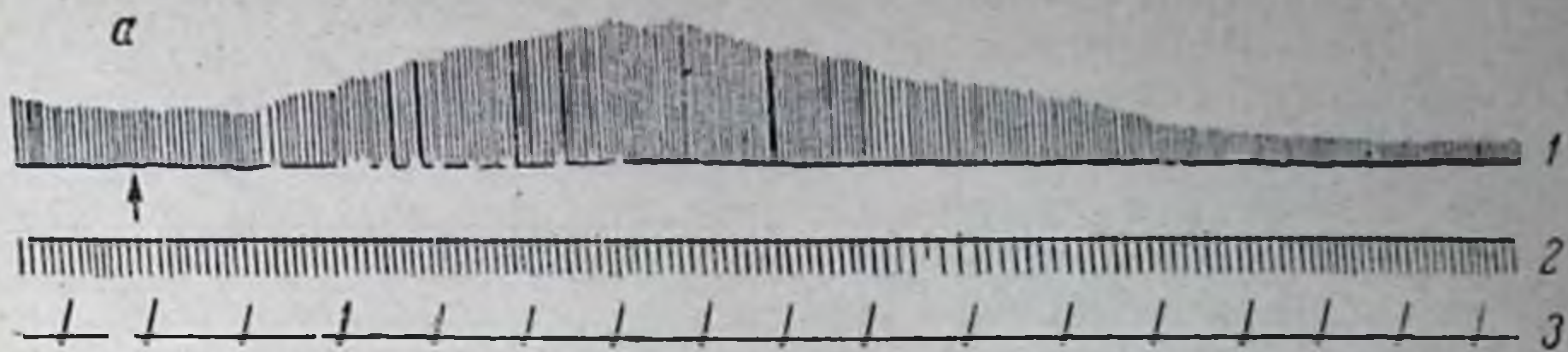
На основании этих опытов Дурмишьян приходит к заключению, что гуморальные механизмы принимают участие в передаче влияния центров головного мозга на спинной мозг, изменяя его функциональное состояние. Эти изменения сказываются затем на состоянии нервно-мышечного аппарата. При разрушении спинного мозга эффект исчезает.

Несмотря на некоторые различия точек зрения в отношении гуморальной передачи влияния центральной нервной системы на органы, не оставляет сомнения самый факт существования гуморальных механизмов в осуществлении регулирующих влияний центральной нервной системы на нервно-мышечный аппарат.

Участие гуморальных механизмов в осуществлении интероцептивных рефлексов установлено Булыгиным (1961, 1962). Об этом свидетельствуют результаты опытов, проведенных на собаках в условиях перекрестного кровообращения. У животного донора при растяжении мочевого пузыря или кишечника наблюдается изменение кровяного давления и дыхания. Перфузия синокаротидной области другого животного-реципиента при условии сохранения нервных связей кровью животного-донора также вызывает изменение кровяного давления и дыхания. Новокаиновая анестезия синокаротидной области собаки-реципиента снимает изменение кровяного давления и дыхания, вызванные перфузией через синус крови собаки-донора. Аналогичное действие оказывает перфузат кишки, собранный во время раздражения кишки растяжением ее. Наблюдавшиеся факты свидетельствуют о значительной роли гуморальных механизмов в осуществлении интероцептивных рефлексов. Образующиеся при возбуждении афферентных нервов вещества, попадающие в кровяное русло, вызывают возбуждение рефлексогенных зон, обуславливая развитие цепных многозвеньевых реакций. Эти наблюдения представляют собой начало экспе-

Рис. 3. Действие экстрактов мозга на работу утомленного нервно-мышечного препарата, отравленного эрготамином

а — экстракт мозга; б — адреналин ($5 \cdot 10^{-6}$); в — эрготамин ($1 \cdot 10^{-6}$); г — адреналин ($5 \cdot 10^{-6}$); д — экстракт мозга; 1 — сокращения мышц; 2 — отметка каплеуловителя, оттекающего от препарата; 3 — отметка времени, в мин.



риментального развития проблемы цепных нейро-гуморальных реакций, в которых гуморальные вещества выступают в качестве одного из промежуточных звеньев рефлекторного пути.

Необходимо подчеркнуть и другую сторону этих наблюдений. Они показывают, что передача афферентных влияний с периферических органов осуществляет не только висцеровисцеральные рефлексы, но играет значительную роль также и в передаче влияний периферии на центральную нервную систему. Изменение кровяного давления и дыхания при раздражении рецепторов каротидного синуса кровью животного-донора является следствием рефлекторно вызванного изменения функционального состояния сосудодвигательного и дыхательного центра.

В настоящее время накоплено большое количество наблюдений, которые показывают, что гуморальные механизмы включаются в рефлекторные реакции в различных участках рефлекторной дуги. Было установлено, что в центральной нервной системе передача импульса в синапсах с афферентного пути на эфферентный происходит при участии гуморальных механизмов. Это показано как при раздражении афферентных нервов, так и при введении различных веществ в спинномозговую жидкость и при адекватном раздражении центральной нервной системы условными и безусловными раздражителями. Было установлено также, что образующиеся при этом в центральной нервной системе вещества, выделяясь в кровь гуморальным путем, оказывают влияние на полностью денервированные органы.

О возможности передачи влияния центральной нервной системы на работу нервно-мышечного аппарата гуморальным путем свидетельствует изменение работоспособности денервированных мышц при субокципитальном введении различных веществ, влияющих на функциональное состояние центральной нервной системы. При этом отмечены изменения физиологических свойств как артериальной крови (Громаковская и Каплан, 1941), так и крови, оттекающей от мозга (Росин и Кричевская, 1947).

Результаты наблюдений различных исследователей показывают, что в деятельности центральной нервной системы значительную роль играют гуморальные механизмы, принимающие участие в регуляторных влияниях ЦНС на работу различных систем организма, в том числе и на работу нервно-мышечного аппарата.

УЧАСТИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА

Одновременно с изучением участия гуморальных механизмов в передаче влияния центральной нервной системы на различные органы интенсивно развивалось также и изучение вопроса об участии этих механизмов в деятельности нервно-мышечного аппарата и, в частности, в передаче возбуждения с нерва на мышцы.

Экспериментальные исследования проблемы нервного возбуждения привели к раскрытию фактов, разработка которых составила определенный этап в познании сущности нервных процессов. Леви (Loewi, 1921, 1924, 1926) и его сотрудники впервые показали, что нервное возбуждение сопровождается сложными химическими процессами, ведущими к появлению специфических веществ. Они установили, что возбуждение симпатического нерва сердца ведет к появлению в окружающей жидкости веществ, вызывающих такое же действие на работу другого сердца, как и раздражение симпатического нерва. Противоположный эффект отмечен при раздражении блуждающего нерва сердца. В этом случае жидкость, взятая из полостей сердца во время раздражения блуждающего нерва и перенесенная на другое сердце, обнаруживает все свойства блуждающего нерва — она оказывает такое же тормозящее действие на сердечную деятельность, как и раздражение этого нерва. Глубокий экспериментальный анализ этого явления привел авторов к выводу, что реализация нервного импульса в сердце осуществляется при участии химического посредника, специфического для симпатического и парасимпатического нервов.

Факты, установленные Леви и его сотрудниками, послужили началом нового направления в изучении механизма передачи нервных импульсов.

Изучение вопроса об участии гуморальных механизмов в деятельности нервно-мышечного аппарата проводилось различными авторами при раздражении соматических или симпатических нервов при их перерезке или фармакологическом воздействии.

Применение метода раздражения для изучения физиологической роли парасимпатической нервной системы исключено в

связи с отсутствием прямых доказательств существования парасимпатических нервных волокон, иннервирующих поперечно-полосатые мышцы.

Установлена значительная роль задних нервных корешков, с которыми многие связывают парасимпатические влияния на деятельность нервно-мышечного аппарата. Так, Штейнман (Steinman, 1871) наблюдал резкое снижение работоспособности мышцы вслед за перерезкой задних корешков. Наоборот, Марти (Marti, 1923) в опытах, проведенных через 4—18 дней после перерезки задних корешков, отмечала более высокую работоспособность оперированной конечности по сравнению с контрольной. Результатом этих наблюдений явился вывод, что чувствительные волокна после перерезки находятся в состоянии повышенной возбудимости, обуславливающей более позднее наступление утомления мышцы. Барышников (1930), считая существование парасимпатической иннервации мышц бесспорным, констатирует, на основании своих опытов, функциональную связь между симпатическими и парасимпатическими влияниями на мышцу. Он наблюдал, что повышение работы мышцы под влиянием раздражения симпатического нерва выражено значительно сильнее, если предварительно или одновременно раздражать периферические концы задних корешков спинного мозга.

Кен-Куре (Ken-Kure и др., 1928) высказал предположение, что явления мышечной дистрофии связаны с задержкой импульсов, проходящих по задним корешкам спинного мозга. Для экспериментального подтверждения этой мысли у собак производилось удаление (или перерезка) различных отделов нервной системы и велись наблюдения за изменениями в трофике мышц. Авторы установили, что у собаки с односторонней экстирпацией симпатического пограничного ствола и с двусторонней перерезкой задних корешков появляются симптомы мышечной дистрофии. В другой работе они производили одностороннюю перерезку задних корешков, перерезку пятого, шестого и седьмого поясничных и первого и второго крестцовых нервов, на другой же стороне экстирпировались спинальные ганглии тех же корешков. У собак, выживших после такой операции, в течение 7—9 дней развивается дистрофия мышц. Более выраженная картина получается на стороне, где удалены спинальные ганглии. Эти наблюдения послужили авторам основанием для заключения о том, что спинальные парасимпатические волокна задних корешков имеют свои промежуточные клетки в спинномозговых ганглиях, в которых они прерывают свой путь от центра к мышце. Вышележащий же центр находится, по мнению Кен-Куре (1931), в гипоталамусе.

Основываясь на положении о существовании спинальных парасимпатических волокон в стволе задних корешков, Кен-Куре и его сотрудники исследовали теплообразование в мышце. Установив, что охлаждение тела вызывает рефлекторное повышение температуры тела у собак от 0,2 до 1,3° С, они изучали механизм этого

явления. В одной группе опытов иссекались симпатические нервы, в другой — задние корешки и в третьей перерезались и симпатические нервы и задние корешки. Установлено, что при перерезке одних симпатических нервов или одних задних корешков температура повышается от раздражения теплового центра, в то время как после перерезки и симпатического нерва и задних корешков повышение температуры прекращается. Эти факты привели авторов к выводам, что спинальная парасимпатическая система (задние корешки) принимает участие в химических процессах, протекающих в мышце.

К аналогичным выводам приходит и Соини (1938) при изучении эфферентных функций задних корешков спинного мозга. В хронических, так же как и в острых, опытах им было отмечено изменение хронаксиа седалищного нерва после перерезки задних корешков и после раздражения периферического отрезка перерезанных задних корешков. В хронических опытах после перерезки задних корешков наблюдались трофические изменения на конечности. Основываясь на этих данных, автор приходит к выводу, что в скелетных мышцах, наряду с симпатической иннервацией, существует и парасимпатическая.

Спорность морфологических доказательств существования парасимпатической иннервации скелетных мышц исключала возможность использования метода раздражения этих нервов. Выяснение влияния парасимпатической нервной системы на мышцу было осуществлено при помощи изучения действия различных парасимпатикотропных веществ, главным образом ацетилхолина. Основанием к широкому исследованию роли ацетилхолина в деятельности мышц послужили наблюдения, указывавшие на то, что поперечно-полосатые мышцы рептилий, амфибий и рыб отвечают сокращением на ацетилхолин. Скелетные мышцы теплокровных животных в стадии эмбрионального развития также отвечают сокращением на ацетилхолин. Эти наблюдения привели к мысли о том, что в мышцах взрослых млекопитающих животных могут быть отдельные мышечные волокна, сохранившие, в той или иной степени, функциональные свойства мышечной ткани ранних ступеней онто- и филогенетического развития животного.

Впервые в 1896 г. Вульманом, а затем Гейденгайном, были обнаружены факты, известные теперь под названием Вульман — Гейденгайновского феномена. Они установили, что через несколько дней после перерезки моторного нерва языка можно вызвать сокращение его в ответ на раздражение чувствительного нерва. Со времени их открытия накопилось значительное количество работ, проведенных на других объектах и полностью подтвердивших появление тонических сокращений денервированных скелетных мышц в ответ на раздражение чувствительных нервов.

Дальнейшие исследования физиологии нервно-мышечного аппарата установили участие гуморальных механизмов в воспроизведе-

дении феномена Вульпман — Гейденгайна, вскрыли роль этих механизмов в передаче возбуждения с нерва на мышцы и в формировании функционального состояния самих мышечных волокон.

Значительное количество работ посвящено исследованию роли ацетилхолина. Так, Риссер (Riesser, 1921, 1922, 1925) установил, что ацетилхолин обладает свойством вызывать контрактуру мышц лягушки. Гейгер и Леви (Geiger a. Loewi, 1922), анализируя вопрос о роли ацетилхолина в физиологических процессах, провели сравнительные исследования действия экстрактов мышц, полученных при различных функциональных состояниях с действием ацетилхолина. Они отмечают, что экстракт мышц лягушки оказывает на сердце лягушки угнетающее действие. Это действие усиливается, если мышца предварительно раздражалась электрическим током. Ацетилхолин вызывает также угнетение работы сердца.

Симонсон (Simonson, 1923) на мышцах различных видов лягушек установил изменение функционального состояния мышц под влиянием ацетилхолина. Он указывает, что денервированные скелетные мышцы высоко чувствительны к ацетилхолину.

Наблюдения, показавшие, что скелетные мышцы в условиях денервации реагируют на ацетилхолин медленно развивающимся контрактурным сокращением или изменением тонуса и высот сокращения, позволили предположить, что сокращение мышц при раздражении двигательного нерва совершается при участии ацетилхолина.

Впервые предположение о связи нервного процесса с химическим, о том, что передача возбуждения от двигательного нерва к мышце происходит химическим путем было высказано Самойловым в 1925 г. Основанием для этого предположения послужил тот факт, что температурный коэффициент при прохождении возбуждения по нерву соответствует температурному коэффициенту физических процессов, а температурный коэффициент при прохождении импульсов от нерва к мышце соответствует коэффициенту химических реакций.

Но это было только предположение. Прямых экспериментальных данных, которые могли бы с достаточной убедительностью подтвердить его, в то время еще не существовало.

Результаты последующих разносторонних и тщательных исследований этого вопроса и анализ фактов, полученных ранее, не оставляют сомнений в правильности впервые высказанного Самойловым предположения.

Гесс и Неергард (Hess a. Neergard, 1924), в связи с исследованием вегетативной денервации скелетных мышц, изучали влияние на мышцу лягушки различных вегетотропных веществ, в том числе и ацетилхолина. Перфузируя мышцы лягушки раствором, содержащим ацетилхолин, они отмечают укорочение отдельных максимальных сокращений мышцы. Атропин тормозит действие ацетилхолина на скелетные мышцы. Гесс и Ренштейнер (Hess a.

Kensteiner, 1926) наблюдали, что накладывание ацетилхолина на работающую мышцу, так же как и перфузия его через кровеносные сосуды мышцы, ведут к изменению ее состояния. Эти изменения выражаются либо в снижении высот сокращения мышцы, либо в повышении линии основания мышечных сокращений (неполное расслабление). Интенсивность эффекта зависит не только от концентрации ацетилхолина, но и от интервала между отдельными раздражениями мышцы, как и от груза, который поднимает сокращающаяся мышца. Ашер и Шейффинкель (Ascher a. Scheinfinkel, 1929) установили укорочение хронаксии и рефрактерной фазы нервно-мышечного препарата в ответ на введение ацетилхолина, между тем как атропин и адреналин их удлиняют. Вебер (Weber, 1933) при изучении действия различных веществ на функциональное состояние скелетных мышц отмечает, что ацетилхолин изменяет работоспособность мышц и вызывает контрактуру. При этом в одних концентрациях он предохраняет мышцу от утомления и дает слабые контрактуры, в других же концентрациях ацетилхолин приводит к быстрой утомляемости и развитию контрактурных сокращений мышц. Броун (Brown, 1937) обнаружил, что на стадии дегенерации перерезанного седалищного нерва инъекция ацетилхолина в артерию конечности вызывает двойной механический ответ мышцы: быстрое начальное сокращение, сопровождающееся медленно развивающейся контрактурой. Этот механический ответ мышцы на ацетилхолин сопровождается изменением токов действия.

Изменение работоспособности мышцы под влиянием ацетилхолина наблюдала также и Перегудова (1938). Различные концентрации ацетилхолина вызывают различную реакцию мышцы. Малые концентрации способствуют повышению отдельных высот сокращения мышцы; большие ведут к угнетению работоспособности.

О значительной роли гуморальных механизмов в деятельности скелетных мышц свидетельствует также и изменение физиологической активности перфузата мышц при различном их функциональном состоянии. В 1924 г. Гесс и Неергард (Hess, Neergard, 1924) показали, что после тетанизации мышц лягушки в перфузате появляется вещество, обладающее ацетилхолиноподобными свойствами. Бринкман и Руитер (Brinkman a. Ruiter, 1924) отметили, что жидкость, оттекающая от мышц задних конечностей при раздражении нервного сплетения, вызывает сокращение отрезка изолированной кишки. Этот эффект можно получить как при раздражении нервов, так и при прямом раздражении мышц.

Шимидзу (Shimidzu, 1926) в жидкости, оттекающей от мышц, обнаружил вещество, оказывающее ацетилхолиноподобное действие на сердце и на отрезок кишки. Аналогичный эффект наблюдается как под влиянием жидкости, собранной во время раздражения двигательных нервов, так и без раздражения их. Кудрявцев

и Гуреев (1929) также наблюдали изменения физиологических свойств перфузата из утомленных мышц теплокровных животных (кролики, собаки). Они отмечают, что перфузионная жидкость утомленных мышц вызывает снижение систолических сокращений изолированного сердца теплокровного животного. Введение этого раствора в вену нормальному животному вызывает снижение работы сердца, так же как на изолированном сердце. Но действие перфузата при введении его в вену менее значительно, чем при испытании на изолированном сердце.

Платтнер и его сотрудники (Plattner, 1926, 1933; Plattner а. Kranich, 1932) обнаружили образование ацетилхолина в скелетных мышцах. Их опыты были проведены следующим образом. Язык эвринипзированной кошки разрезался вдоль на две половины. На одной стороне раздражали язычный нерв. Затем из мышц обеих половин языка готовились экстракты и исследовались их физиологические свойства. Оказалось, что экстракт, полученный из той половины языка, нерв которой раздражался, обладает ацетилхолиноподобным действием. Платтнер и Краних (1932) отмечают, что количество ацетилхолина в мышцах находится в прямой связи с чувствительностью этих мышц к ацетилхолину. Те мышцы, в которых обнаружено наибольшее количество ацетилхолина, оказались наиболее чувствительны к ацетилхолину. Им установлено, что ацетилхолин имеется в мышцах различных теплокровных и теплокровных животных. В скелетных мышцах, по их исследованиям, содержится ацетилхолин 0,15—0,20 γ на 1 г ткани. Исследованиями Фельберга (Feldberg, 1933) также показана возможность образования активных веществ в функционирующей мышце. Им найдено, что при раздражении чисто моторных волокон подъязычного нерва кошки (при удалении верхнего шейного симпатического ганглия) в жидкости, собранной во время сокращения мышцы языка, появляется ацетилхолин. Дейль (Dale, 1935, 1938), а затем Дейль, Фельдберг и Фогт (Dale, Feldberg, Vogt, 1936) в опытах, проведенных на собаках, кошках и лягушках, показали, что при 1) раздражении седалищного нерва в венозной крови, оттекающей от мышц конечности, появляется ацетилхолин, 2) раздражении непосредственно мышц также наблюдается появление ацетилхолина, 3) денервации мышцы ацетилхолин не выделяется, 4) утомлении, когда импульсы не передаются с нерва на мышцу, выделение ацетилхолина также прекращается.

В 1937 г. Кибяков наблюдал, что жидкость Рингера при протекании ее через сосуды задних конечностей лягушки, не подвергавшейся раздражению, приобретает свойства снижать утомление нервно-мышечного аппарата. Такими же свойствами обладает и жидкость, оттекающая от мышц при раздражении нервов. Им было показано, что эта жидкость оказывает влияние на утомленные мышцы только при раздражении их через нерв. При прямом же раздражении мышцы или при дегенерации двигательного нерва

или после отравления препарата раствором кураре эта жидкость не дает эффекта. Аналогичная работа была проведена Поляковым (1938), в ней также отмечалось, что перфузат неутомленных мышц обладает способностью стимулировать работу утомленной мышцы. Он наблюдал, что перфузат утомленных мышц утрачивает способность повышать работу нервно-мышечного аппарата.

Ангер и Борзум (Anger a. Borsum, 1935) обнаружили, что в крови, оттекающей от утомленных мышц собаки, увеличивается количество гистамина.

Гинецкинский и Михельсон (1937) отметили, что раздражение нервов эзеринизированных икроножных мышц, так же как и прямой мышцы живота, ведет к появлению контрактур, сходных с теми, которые появляются под влиянием ацетилхолина. Сопин (1938), исследуя влияние задних спинномозговых корешков на возбудимость моторного нерва, обнаружил при этом освобождение из мышц физиологически активных веществ, оказывающих на работу сердца ацетилхолиноподобное действие. Затем Сипицын (1941) обнаружил присутствие физиологически активных веществ в жидкости, оттекающей от задних конечностей лягушки при раздражении передних нервных корешков. При сравнении действия раствора Рингера, содержащего ацетилхолин в концентрации 10^{-8} — 10^{-9} с действием перфузата, отмечается адекватность эффектов. Оба раствора оказывают отрицательное инотропное действие на работу изолированного сердца лягушки.

Гоголашвили (1941) обнаружил, что ацетилхолин имеется в нервных и безнервных участках исследованной им портняжной мышцы лягушки. При этом, в нервных участках содержание его больше, чем в безнервных. Исходя из положения о том, что ацетилхолин является одним из многих продуктов метаболизма ткани и предположив, что количества этого вещества должны быть больше там, где интенсивность обмена выше, он исследовал содержание ацетилхолина в утомленной и неутомленной мышце. Он нашел, что уровень ацетилхолина в мышце после ее утомления повышается. Это явилось основанием для заключения, что содержание ацетилхолина есть величина лабильная и находится в прямой зависимости от уровня обменных процессов в мышце.

Значительная роль в деятельности нервно-мышечного аппарата принадлежит и продуктам эндокринных желез. Так, Турнер (Turner, 1923) отмечает, что инъекция экстракта зобной железы в кровяное русло морским свинкам вызывает повышение работоспособности предварительно утомленных мышц. Он установил, что этот эффект не обусловлен присутствием холина в исследуемом экстракте.

Марголин с группой сотрудников (Марголин, Поляков, Саввин, Феддер, Чернов, 1935) наблюдали, что инъекция экстракта зобной железы в кровеносные сосуды повышает работу мышц в среднем на 50%.

Куль (Kühl, 1927) отмечает, что через несколько часов после удаления надпочечных желез работоспособность скелетных мышц у морских свинок крайне снижена по сравнению с работоспособностью этих же мышц до операции.

Вастль (Wastle, 1928) обнаружила, что препараты щитовидной железы вызывают небольшое снижение силы сокращения мышцы. Препарат гипофиза (питуитрин) в больших дозах приводит к полному и быстро наступающему прекращению работы мышц, в то время как адреналин и экстракт из свежих надпочечников стимулирует работоспособность мышц. Далее, Вебер (Weber, 1933) указывает, что инсулин угнетает работоспособность мышцы и вызывает появление ацетилхолинподобных контрактур. Слабые же концентрации инсулина (0,005—0,2 ед. на 1 мл) ведут к предохранению мышцы от утомления.

Харченко (1933) наблюдала изменение порога возбудимости скелетных мышц после введения питуитрина. Викторов и Худорожева (1939) также отмечают, что введение экстрактов передней доли гипофиза собакам вызывает изменения хронаксии двигательного нерва и мышц. Ильина (1940, 1944), пользуясь как многографической, так и хронаксиметрической методикой, исследовала влияние питуитрина «Р» на функциональное состояние поперечно-полосатых мышц в условиях нормального кровоснабжения. Она отмечает, что введение в яремную вену крысам различных количеств препарата вызывает изменение как работоспособности, так и возбудимости мышц.

Из этих исследований видно, что функциональное состояние нервно-мышечного аппарата может изменяться под влиянием различных физиологически активных веществ гормонального и не гормонального происхождения и что реакция нервно-мышечного аппарата на раздражение нерва в значительной степени зависит от химического состава внутренней среды организма — крови.

Участие гуморальных механизмов в деятельности поперечно-полосатых мышц установлено также и при изучении влияния симпатической нервной системы на скелетные мышцы. Так, Сяницын (1935) отмечал, что перфузат мышц задней конечности лягушки после раздражения симпатического нерва приобретает способность вызывать более интенсивное увеличение работоспособности утомленной мышцы, чем перфузат, оттекающий от мышцы без раздражения симпатического нерва. Перфузат мышц, собранный при раздражении симпатического нерва, способен усилить также и работу изолированного сердца. Ковалева и Некрасов (1937) наблюдали, что раздражение симпатического нерва нервно-мышечного препарата ведет к образованию в мышце и появлению в перфузате веществ, которые оказывают стимулирующее действие на утомленную мышцу.

Логинов (1938) наблюдал, что перфузионная жидкость, полученная без раздражения симпатического нерва или после раздра-

жения его, вызывает усиление работы утомленной мышцы. Но жидкость, собранная при раздражении симпатического нерва, оказывает более сильное стимулирующее действие. Перфузат мышц после раздражения симпатического нерва дает более интенсивное поглощение лучей спектра в ультрафиолетовой области.

Несколько иные результаты получены Тетяевой (1938). Она отмечает, что выход физиологически активных веществ из изолированной кровеносной мышцы в окружающей ее раствор Рингера имеет место в утомленной и неутомленной мышце и без раздражения симпатического нерва. Дополнительное раздражение симпатического нерва не увеличивает, а уменьшает выход из мышцы в окружающую жидкость физиологически активных веществ. Анализ состава жидкости, омывавшей мышцу, показал, что при раздражении симпатического нерва утомленной мышцы наблюдается значительное отклонение выхода калия и молочной кислоты из мышцы как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения. Последующие исследования подтверждают наблюдения об участии гуморальных механизмов в деятельности симпатических нервов скелетных мышц.

Так, Микрюков (1953) для исследования участия гуморальных механизмов в осуществлении симпатического эффекта провел следующие опыты. Два нервно-мышечных препарата помещались в одну ванночку, заполненную раствором Рингера. Раздражением двигательных нервов вызывалось сокращение обоих нервно-мышечных препаратов. Дополнительное раздражение симпатического нерва одной мышцы вызывает повышение сокращений обоих нервно-мышечных препаратов. Эти наблюдения показывают, что раздражение симпатического нерва сопровождается выделением в окружающую жидкость физиологически активных веществ, способных воспроизвести эффект раздражения симпатического нерва.

Хаттер и Левенштейн (Hutter a. Loewenstein, 1955) также показали, что влияние симпатического нерва на сокращения скелетных мышц осуществляется при участии гуморальных механизмов. Отмечена аналогия в эффекте, вызываемом раздражением симпатического нерва и введением адреналина или норадrenalина. Как в первом, так и во втором случае наступает повышение сокращений мышц, утомленных раздражением двигательного нерва, сопровождающееся усилением тока действия мышц и повышением потенциала мионевральной области.

Приведенный материал свидетельствует о значительной роли гуморальных механизмов в деятельности нервно-мышечного аппарата.

Углубленная разработка механизмов передачи возбуждения привела к накоплению фактов, которые с несомненностью показывают, что роль физиологически активных веществ в организме сложна. Сложность нейро-гуморальных взаимоотношений связана

не только с функцией самого нерва, или мионевральных синапсов, но и с особенностями химизма эффекторного органа. Об этом свидетельствуют многочисленные работы Гинецинского, Бабского, Коштоянца, Быкова и их сотрудников. Значительное количество таких фактов накоплено при исследовании роли ацетилхолина. Так, Гинецинским и Шамариной (1942) при изучении механизма ацетилхолиновой контрактуры денервированных мышц теплокровных животных обнаружено, что между тоничностью мышц и отношением их к ацетилхолину имеется определенная зависимость.

В то время как неденервированная мышца реагирует на ацетилхолин только в области нервных окончаний, после перерезки нерва, уже через 13 дней, мышечное волокно отвечает сокращением на ацетилхолин по всей своей длине. Вывод, к которому приходят авторы, заключается в том, что реакция скелетных мышц на ацетилхолин связана с наличием особого субстрата в мышечном волокне — холинэргической субстанции. Эта субстанция характеризуется значительным содержанием ацетилхолина и холинэстеразы и высокой чувствительностью к ацетилхолину. Ацетилхолин вызывает сокращение только в тех участках мышечных волокон, которые обладают специфической хеморецепцией. В тех мышцах (тонических), где масса этой субстанции велика, сокращается все волокно; в других мышцах (не тонических), в которых холинэргическая субстанция ограничена областью нервных окончаний, ацетилхолин вызывает лишь местный процесс возбуждения, локализованный в участках мышечных волокон, прилегающих к нервным окончаниям. В свете этих данных передача импульса, по мнению авторов, осуществляется при помощи ацетилхолина, но он выделяется не в нервных окончаниях, как это принято думать, а при возбуждении рецептивной субстанции самого мышечного волокна.

Дальнейшие исследования установили белковую природу рецептивной субстанции Ленгли, которая получила название «белок-рецептор». Установлено его расположение в поверхностных участках мембраны мышечного волокна и отмечена высокая реактивность этого вещества к ацетилхолину (Турпаев, 1955; Турпаев и Нистратова, 1957, 1959; Нахмансон, 1961).

По мнению Дейля (Dale a. oth., 1936), ацетилхолин локализуется в нервных окончаниях и выделяется только при непрямом раздражении мышц, раздражение же денервированных мышц не сопровождается выделением ацетилхолина. Но работами Гинецинского и его сотрудников (Гинецинский, Галицкая и Шамарина, 1948) показано, что заключение Дейля верно не для всех видов животных. У собак, на которых были проведены опыты Дейля, после денервации ацетилхолин из мышц не выделяется, в то время как у кроликов мышечные волокна и после их денервации выделяют ацетилхолин, который обнаруживается в перфузионной жидкости, полученной при прямом раздражении этих мышц.

Исследуя механизм действия ацетилхолина на мышцу и анализируя его роль в нервных процессах, Коштоянц с сотрудниками показали в многочисленных работах (1938, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948), что ацетилхолин, которому принято приписывать роль непосредственного передатчика нервного возбуждения с нерва на мышцу или в синапсах центральной нервной системы, участвует в процессах обмена тканей. Исходя из положения о том, что в основе нервного возбуждения лежат химические процессы, они показали, что ацетилхолин надо рассматривать как звено в цепи сложных реакций, обуславливающих проявление нервного акта.

Блокирование углеводного обмена фтористым натрием, выключающим возможность превращения фосфорно-глицериновой кислоты в пировиноградную, нарушает передачу возбуждения с нерва на мышцу. Отравление мышцы сердца метиленовой синькой, тормозящей окислительно-восстановительные процессы, полностью исключает действие блуждающего нерва на сердце. Осаждение понов кальция мышцы оксалатом тормозит действие ацетилхолина на мышцу.

Согласно разработанной Коштоянцем схеме, цикл ацетилхолиновых превращений связан с циклом превращений адениловой системы мышцы через посредство понов кальция. Ацетилхолин способствует освобождению кальция, связанного с коллоидами мышц. Освобожденный кальций активизирует аденозинтрифосфатазу, расщепляющую аденозинтрифосфат, и, включаясь таким образом в цепь энзиматических процессов, участвует в структурных изменениях миозина.

В соответствии с результатами своих наблюдений авторы приходят к заключению, что вещества, освобождающиеся в процессе нервного возбуждения, такие, как гистамин, ацетилхолин, симпатин участвуют в нервном возбуждении, включаясь в цепь энзиматических процессов, совершающихся при возбуждении. При дальнейшей экспериментальной разработке этого вопроса Коштоянц (1951, 1955, 1956, 1957) и его сотрудники накопили значительное количество фактов, которые с большой убедительностью показали, что нервная деятельность осуществляется в результате сложного взаимодействия так называемых медиаторов с сульфгидрильными группами тканевых белков.

Развивая эти положения, Коштоянц (1958, 1963) и его сотрудники установили значительную роль нуклеиновых кислот в осуществлении медиаторного действия ацетилхолина. Связывая нуклеиновые кислоты трипафлавином, они отметили, что в этих условиях раздражение блуждающего нерва (продолговатого мозга) не оказывает свойственного ему тормозящего влияния на работу сердца. Аналогичные факты установлены ими и в отношении ацетилхолина.

В свете этих материалов нервный импульс, его возникновение и реализация в виде внешнего эффекта, представляет собой слож-

ный процесс, связанный с биохимизмом как нерва, так и реагирующего субстрата.

Как показано в работе Хокки и Шели (Hokin M., Hokin L. a. Shelp, 1960), ацетилхолин в концентрации 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-4} , $5 \cdot 10^{-3}$ или 10^{-2} M повышает включение радиоактивного фосфора в фосфорные соединения нервной ткани.

В работе Надежкина (1960) отмечено, что ацетилхолин изменяет функциональное состояние синаптических структур мионевральной области. После субмаксимального раздражения время синаптической задержки в передаче импульса с нерва на мышцы укорачивается с 4—5 до 0,2—0,8 мсек.

При нарушении синтеза ацетилхолина путем удаления большей части поджелудочной железы у лягушек нервно-мышечный аппарат утрачивает способность ускорения передачи возбуждения после субмаксимального раздражения. Это позволяет считать, что синаптическое облегчение в проведении нервного импульса через мионевральные синапсы осуществляется при участии ацетилхолина.

При изучении мышечной деятельности показана связь ионов калия с ацетилхолином. Так, Цикардо (Cicardo, 1939) отмечает, что инъекция хлористого калия, так же как и ацетилхолина, в артерию денервированной конечности лягушки вызывает контрактуру мышц. Однако он указывает, что полного соответствия в характере действия калия и ацетилхолина установить не удастся. Так, например, сильно утомленная мышца отвечает на ацетилхолин едва заметно, в то время как на калий мышца отвечает значительно сильнее. Мышца, отравленная кураре, слабо реагирует на ацетилхолин, на калий же значительно сильнее, чем нормальная мышца.

Кометнани, Клейн и Долидзе (1946) отмечают, что между чувствительностью мышц к ацетилхолину, их возбудимостью и содержанием в них калия существует определенная зависимость. Ацетилхолин вызывает в тонических мышцах уменьшение связанного калия и переход его в диффузную форму. В мышце, где возбудимость была максимально уменьшена, ацетилхолин не вызывает изменения в распределении калия.

Эти данные приводят авторов к выводу, что действие ацетилхолина связано с физико-химическими изменениями в саркоплазме мышц.

В 1947 г. Сент-Джорджи описал следующий опыт: две мышцы лягушки промывались раствором Рингера, содержащим вератрин. Затем одна мышца подвергалась раздражению. Жидкость, оттекающая от этой мышцы, вызывала сокращение второй мышцы. Автор отмечает, что без вератрина этот эффект не наблюдается. По его мнению, вератрин задерживает распад вещества, участвующего в гуморальной передаче мышечного сокращения. Таким веществом, по его мнению, являются соединения калия с белком.

Отмечено также участие ионов натрия и магния в образовании ацетилхолина (Muralt, 1952; Castilio, Eugbaek, 1953; Hutter a. Kostial, 1953).

Таким образом, тесная связь ионов калия, кальция, натрия и магния с процессами образования медиаторов нервного возбуждения является установленным фактом. Участие различных ионов в образовании ацетилхолина, связь ацетилхолина с интимными процессами обмена веществ в тканях свидетельствуют о том, что роль в организме так называемых медиаторов нервного возбуждения, в частности ацетилхолина, более сложна, чем это представлялось на первых этапах исследования.

Роль различных ионов в передаче нервных импульсов была уточнена последующими исследованиями, установившими участие их в деполяризации постсинаптических мембран.

Передача нервного импульса в синапсах с точки зрения электрофизиологических положений представляла значительные затруднения и долго оставалась в области неисследованных процессов. Волна нервных импульсов, если их рассматривать как электрофизиологическое явление, может пробегать по нерву при условии непрерывности проводника. Наличие синаптических перерывов в нервных связях запутывало и вносило много неясностей в представления о механизме передачи импульса в тех нервных образованиях, где отсутствует непрерывность проводника. Сюда относятся: синапсы центральной, ганглии вегетативной нервной систем, мионевральные синапсы.

Участием химических веществ казалось легко можно было бы объяснить и эти процессы. К такой мысли пришли Самойлов (1925) и Шеррингтон (1935).

Самойлов (1925), исследуя скорость передачи возбуждения от нерва к мышце, пришел к заключению, что процесс передачи возбуждения осуществляется при участии «раздражающего» вещества. Шеррингтон (1925), анализируя изучаемые им процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе, также делал допущение о существовании химического посредника — медиатора в осуществлении передачи импульса через интерневрональные синапсы.

Не имея еще прямых экспериментальных доказательств, Шеррингтон предположил, что в синапсе при афферентном импульсе выделяется какое-то химическое вещество. Однако это положение, по мере накопления новых фактов, подвергалось критическому обсуждению. Разноречивые мнения возникли по вопросу о роли этих веществ в передаче нервного импульса с нерва на эффектор или в синапсах центральной нервной системы.

По мнению Леви (1921, 1924, 1926), Кеннона (1935), Дейля и Фельдберга (1933, 1936), активные вещества, образующиеся в нервных структурах, являются медиаторами — посредниками в переходе нервного импульса с нерва на эффектор. Каффлер

(Kuffler, 1948), изучая механизмы передачи нервных импульсов через миелиновые синапсы, также приходит к выводу о существовании химических агентов, выделяющихся из окончаний моторного нерва и осуществляющих передачу возбуждения с нерва на мышцу.

Другие же (Беритов, 1937; Экклс, 1936; Лоренте де Ноб, 1935, 1936) отрицали какую бы то ни было роль гуморальных веществ в самом акте передачи нервного импульса. По мнению последних, единственным передатчиком нервных импульсов является ток действия. Медиаторы же являются побочным продуктом нервного возбуждения, играющим второстепенную роль в первом процессе. В качестве аргумента были использованы данные, полученные на гладких мышцах. Как известно, электрические колебания в гладких мышцах, наступающие при одиночном раздражении, характеризуются появлением на электрограмме трех фаз электрических изменений. Первый компонент электрограммы появляется до начала сокращения мышцы и представляет собой однофазный спайк. Второй — полифазный компонент, за которым тотчас следует сокращение мышцы. Третий выражается в продолжительном, медленно развивающемся, однофазном колебании.

Анализируя эти данные с точки зрения гуморальной теории передачи нервного импульса, Экклс (Eccles, 1935a, 1935b, 1936, 1937) делал вывод, что первое быстрое сокращение, сопровождающееся быстрым электрическим колебанием в мышце, обусловлено электрическим импульсом. Следующее за этим медленное сокращение гладкой мышцы с медленным электрическим колебанием (третья фаза электрограммы) объясняется появлением медиатора. Возбуждение, идущее от нерва к мышце, по его мнению, осуществляется биотоками, возникающими в нервных окончаниях. Образующиеся при этом вещества, как, например, ацетилхолин, он считал продуктом ухудшившегося обмена ткани.

Некоторые авторы считали, что нервный импульс может передаваться и электрическим и гуморальным путем. Так, например, Бакк (Bacq, 1936), пользуясь пиперидинометил-бензодиазоксаном (препарат 933f), который парализует действие симпатического медиатора и адреналина, но не блокирует проведение нервного импульса, показал, что в этих условиях гладкая мышца третьего века кошки отвечает сокращением на раздражение нерва. На этом основании Бакк делает заключение, что передача возбуждения с нерва на мышцу может осуществляться двойным путем: как электрическим, так и гуморальным.

Беритов (1947), анализируя результаты как собственных наблюдений, так и данные, полученные другими авторами, делает заключение, что токи возбуждения нервных окончаний вызывают быстрые сокращения мышц и колебания электрического потенциала. В результате процесса возбуждения в нервных окончаниях или в двигательных пластинках мышцы выделяется ак-

тивное вещество — адреналин или ацетилхолин, которое и производит дальнейшее медленное сокращение с медленными электрическими колебаниями.

Исследуя механизм передачи возбуждения с двигательного нерва на скелетные мышцы, Серков (1947) обнаружил, что при повторном введении раствора ацетилхолина в артерию мышцы высота мышечного сокращения в ответ на раздражение нерва становится все меньше и меньше после каждой инъекции. Наконец, наступает момент, когда мышца теряет чувствительность к ацетилхолину и перестает отвечать на его введение. В этот момент, несмотря на отсутствие реакции мышцы на ацетилхолин, раздражение двигательного нерва вызывает значительной силы сокращение мышцы. Таким образом, между интенсивностью сокращения мышцы и степенью чувствительности ее к ацетилхолину, так же как и между реакцией мышцы на раздражение нерва и на введение ацетилхолина, он не наблюдал прямой зависимости.

Юденич (1955) отметил отсутствие идентичности реакции мышцы на раздражение нерва и на введение ацетилхолина. Мышца, потерявшая способность реагировать на нервные импульсы под влиянием сулемы, кураре, хлористого калия и др. веществ, может реагировать на введение ацетилхолина. И, наоборот, при выключении способности мышц реагировать на ацетилхолин, что достигается введением атропина, способность мышц отвечать на раздражение нерва сохраняется. На основании этих опытов, Юденич считает маловероятным положение о том, что ацетилхолину принадлежит функция передатчика импульса с нерва на мышцу.

Ляпик (Lapicque, 1937), учитывая существование фактов, подтверждающих и физическую и химическую теорию передачи первого импульса, высказал гипотезу, согласно которой основой возбуждения мышц является деполяризующее действие нервного стимула. При прохождении нервного импульса поверхность мышечного волокна деполяризуется, вызывая сокращение. Эта деполяризация настолько незначительна, что может вызвать сокращение только в ограниченном участке мышцы. Но это местное возбуждение вызывает образование ацетилхолина в мышечной клетке, который распространяет возбуждение на всю мышцу.

Синг и Ачария (Singh a. Acharya, 1958) на вагус-мышечном препарате желудка собаки показали, что гладкие мышцы отвечают сокращением и на электрические и на химические раздражения, но в то время как сокращение, вызванное электрическим раздражением, угнетается бромидом, подидамом и тиоцианатом, сокращение, вызванное ацетилхолином, усиливается под влиянием этих веществ. Наблюдения привели авторов к выводу, что передача возбуждения в нервно-мышечном аппарате является «электрохимическим» процессом. При этом пусковым механизмом является электрический ток, а интенсивность и длительность сокращения поддерживается секреторной ацетилхолина.

Нахмансон (Nachmanson, 1955) считает, что в проведении импульса в нервных аксонах и в синапсах центральной нервной системы непосредственное участие принимает ацетилхолин. Анализируя факты, накопленные в области гуморальной передачи нервных импульсов, Фельдберг (Feldberg, 1952) также приходит к заключению, что «ацетилхолиновая» теория нервного возбуждения и передачи нервных импульсов является наиболее удовлетворительной и может быть использована для объяснения многих процессов, совершающихся в организме. Он указывает на тот факт, что передача нервных импульсов в синапсах симпатического ганглия не может осуществиться, если в преганглионарном волокне снизить содержание ацетилхолина или затормозить его синтез. Участием ацетилхолина он считает возможным объяснить и процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

Одним из аргументов против участия химических посредников в передаче нервных импульсов являлось различие в скорости протекания нервных импульсов и гуморальных процессов. На основании того факта, что скорость передачи нервных импульсов в синапсах измеряется несколькими миллисекундами, а химические процессы совершаются более медленно, отрицалась возможность участия гуморальных механизмов в этих процессах (Eccles, Sherrington 1931; Bremer, 1931; Шеррингтон, 1935; Ухтомский, 1938). Однако после того как Нахмансон (Nachmanson, 1950, 1955а, 1955б, 1960) и его сотрудники показали, что ферментативный гидролиз ацетилхолина, образующегося в синапсах ганглиев и в нервно-мышечных соединениях, завершается уже в течение рефрактерного периода эффекторного органа, этот аргумент потерял свою убедительность.

Грундфест (Grundfest, 1957) также считает участие химических веществ обязательным условием в деятельности синапсов центральной и периферической нервной системы.

На основании последующих наблюдений Экклс (1959) приходит к выводу о необходимости признать участие химических посредников в деятельности нервной системы, считая, что гипотеза электрической передачи возбуждения не дает возможности объяснить многие явления, сопровождающие проведение нервного импульса. Результаты многолетних исследований Экклса и его сотрудников и теоретический анализ литературного материала по вопросу о роли гуморальных механизмов в возникновении, проведении и передаче нервных импульсов подробно изложены в книге Экклса «Физиология нервных клеток» (русский перевод 1959 г.). Экклс считает, что возбуждение и торможение на периферии обусловлено одним и тем же химическим веществом. Различия же связаны, по его мнению, со специализацией постсинаптических мембран, которые функционируют либо как возбуждающие, либо как тормозящие. Свойства же нервных мембран связаны с вели-

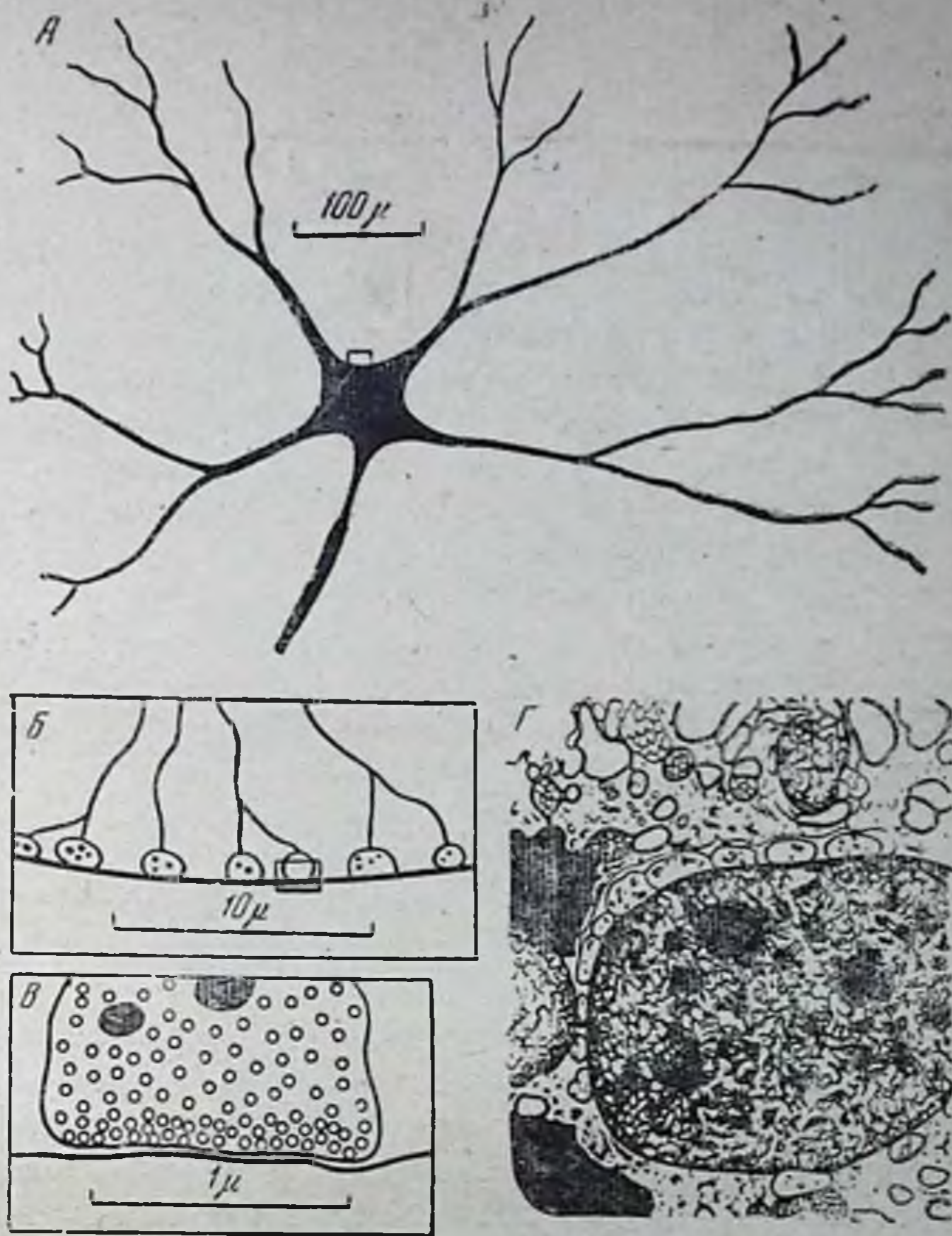


Рис. 4. Схема мотонейрона (Уайков и Юнг, 1956)

А — общая схема; Б — небольшой участок поверхности сомы, очерченный на фиг. А на поверхности сомы видны синаптические бляшки; В — небольшой участок, очерченный на рис. Б; показаны ширина синаптической щели и толщина поверхностных мембран синаптической бляшки и нервной клетки, видны также синаптические пузырьки (везикулы) и митохондрии в синаптической бляшке; Г — рисунок с фотографии, полученной при малом увеличении электронного микроскопа, видны 12 синаптических бляшек, находящихся в контакте с большими и меньшими дендритами, в бляшках видны характерные митохондрии.

чиной пор, позволяющих проходить одним и не позволяющих проходить другим ионам. Мембраны, имеющие мелкие поры, пропускают только мелкие гидратированные ионы, обуславливающие явления торможения. Мембраны же, обладающие более крупными порами, пропускают крупные ионы, вызывающие явления возбуждения.

Развитие электронной микроскопии и цитохимических методов исследования позволили раскрыть субмикроскопическое строе-

ние синаптических образований. Наиболее изученными являются мотонейроны спинного мозга и мионевральные синапсы.

Использование микроэлектродной техники отведения биопотенциалов позволило провести глубокий анализ механизмов передачи первичных импульсов.

Основываясь на данных электронного микрофотографирования, Уайков и Юнг (Wuskoff a. Young, 1956) предложили следующую схему строения мотонейрона спинного мозга, которую мы здесь приводим (рис. 4). Согласно этой схеме, синапсы мотонейрона представляют собой сложные образования, состоящие из синаптических бляшек диаметром около 2 мк, сомы аксона и разделяющей их синаптической щели. Синаптические бляшки и сома покрыты мембраной толщиной в 50 Å. Мембрана синаптических бляшек имеет отверстия. Основная особенность структуры синапсов заключается в том, что между пресинаптической и постсинаптической мембраной нет непрерывности структуры. Они разделены щелевидным пространством размером 200 Å, отделяющим пресинаптическую мембрану от постсинаптической. Аксоплазма синаптических бляшек содержит большое количество митохондрий и маленьких пустотелых пузырьков — везикул, заполненных ацетилхолином (de Robertis a. Bennet, 1955). Диаметр везикул 300—400 Å (Paley, 1956). Каждая везикула содержит квант ацетилхолина (Del Castillo a. Katz, 1955).

Везикулы, в значительном количестве расположенные вблизи пресинаптической мембраны, даже в состоянии покоя лопаются и содержащийся в них ацетилхолин проникает в синаптическую щель через отверстия в пресинаптической мембране. Обнаружено, что в мембранных структурах везикул содержится холинацетилаза (De Robertis a. oth., 1963). Однако Хиден (1963) приходит к выводу, что везикулы являются артефактом, так как они встречаются и в отростках астроцитов.

Строение мионевральных синапсов несколько отличается от строения синапсов мотонейронов спинного мозга (рис. 5). При помощи электронной микроскопии и цитохимических методов исследования Палад и Палей (Palad a. Palay, 1954). Робертсон (Robertson, 1956), Куто (Couteaux, 1958) установили, что окончания перва также не имеют непосредственного контакта с миофибриллами. Они отделены синаптическим пространством, заполненным саркоплазмой с включенными в нее митохондриями. В концевых безмиэлиновых участках окончаний нервных волокон расположены везикулы, содержащие ацетилхолин. Аксоплазма окончаний первого волокна внедряется в саркоплазму синаптического пространства большим количеством складок в виде частого кола, отделяющего аксоплазму от саркоплазмы и обеспечивающих значительную поверхность контакта нервных окончаний с саркоплазмой. Поверхность складок аксоплазмы представляет собой мембрану толщиной 500—700 Å, состоящую из пяти слоев. 1-й слой, толщиной

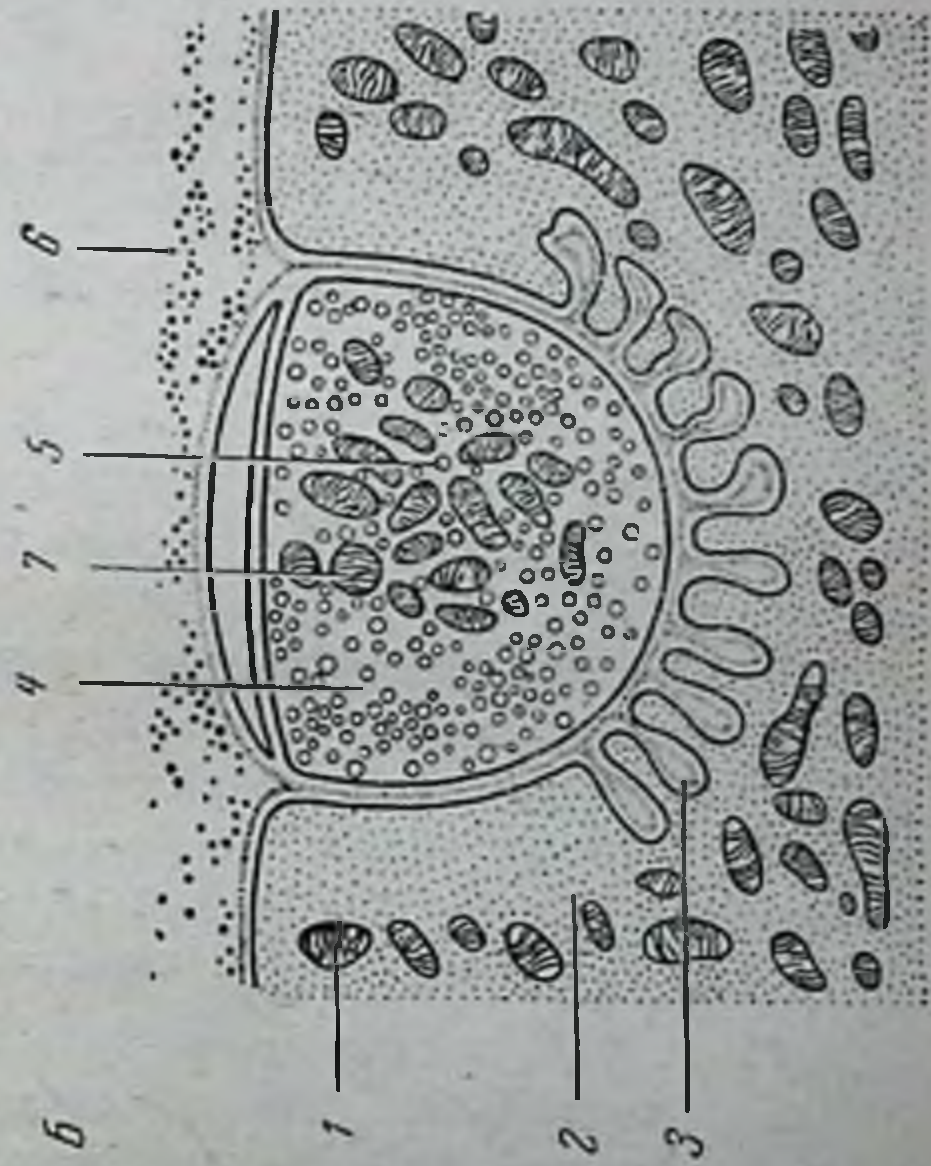
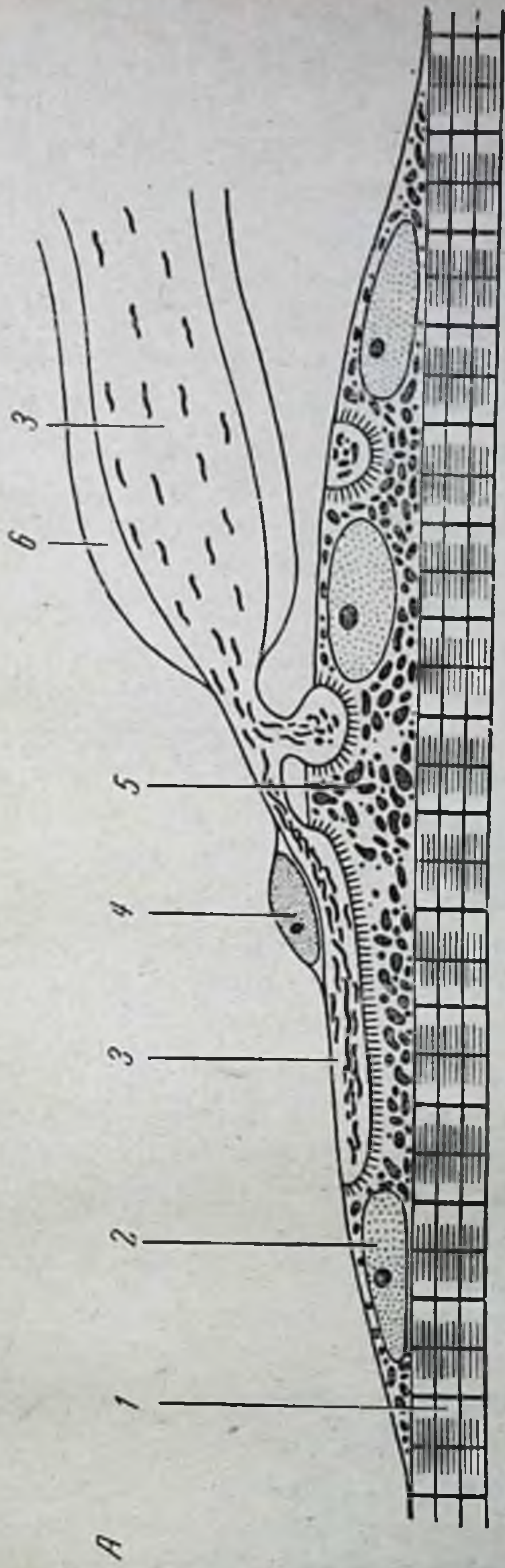


Рис. 5. Схематическое изображение строения миелиновых синяпсов (слегка модифицированная схема Робертсона)

А: 1 — миеофириллы; 2 — ядра мышечных клеток; 3 — аксоплазма с митохондриями; 4 — телоглия (terminal Schwann cells); 5 — саркоплазма с митохондриями; 6 — миелиновая оболочка

Б, В: Увеличенные фрагменты синяптических образований:

1 — митохондрии; 2 — саркоплазма; 3 — синяптические складки; 4 — аксоплазма; 5 — везикулы; 6 — коллагеновые фибриллы; 7 — митохондрии

100 Å, прилегает к аксоплазме с везикулами; 2-й слой толщиной 100 Å, прилегает к саркоплазме; 3-й слой расположен между 1-м и 2-м слоями и представляет собой двухслойную плотную мембрану толщиной 200 Å, один из слоев которой прилегает к мембране аксона, а второй — мембране мышечного волокна; 4-й и 5-й слои — светлые зоны толщиной 100—120 Å, расположены по обеим сторонам центральной плотной мембраны.

Ацетилхолин, содержащийся в везикулах синаптических бляшек мотонейронов или мюневральных синапсов, играет значительную роль в передаче нервных импульсов. Подтверждением этого являются, как указывает Экклс, следующие факты. 1) Наличие ацетилхолина в преганглионарной области синапсов. 2) Появление значительных количеств ацетилхолина под влиянием нервного импульса, достигающего первого окончания (Emmelin and McIntosh, 1956). При этом один импульс освобождает вблизи одной ганглиозной клетки до 10^{-15} г ацетилхолина (Eccles, 1953). Одновременно с появлением ацетилхолина возникает деполяризация концевой пластинки. 3) Способность ацетилхолина даже в малых количествах деполяризовать ганглионарные клетки и вызывать появление разрядов импульсов (Del Castillo and Katz, 1955; Emmelin and McIntosh, 1956), изменить потенциал мюневральных синапсов при введении ацетилхолина в вену (Hutter, 1952). Нанесение при помощи микропипетки ацетилхолина на синапс также вызывает деполяризацию и возникновение потенциала. Введение же ацетилхолина через мембрану внутрь мышечного волокна не вызывает появления импульсов (Del Castillo and Katz, 1955). 4) Постсинаптическая мембрана не способна отвечать на электрическое раздражение и очень чувствительна к действию химических веществ (Grundfest, 1957).

Как показали исследования Ходжкина (Hodgkin and others, 1949, 1951, 1952, 1953, 1955), возникновение, проведение и передача нервных импульсов тесно связаны с изменением концентрации ионов на пограничных полупроницаемых клеточных мембранах. Он показал, что источником электродвижущей силы для возникновения тока действия является градиент концентрации ионов внутри и вне клетки. В состоянии покоя концентрация ионов внутри и вне клетки находится в определенных соотношениях. При этом калий в высоких концентрациях содержится внутри, а натрий — вне клетки. Нарушение различий в концентрации ионов по обе стороны клеточной мембраны обуславливает переход возбудимой системы от состояния покоя к состоянию возбуждения, которое характеризуется выравниванием концентрации ионов между внешней средой и внутренним содержимым клетки. При этом ионы калия выходят из клетки в окружающую их среду, а ионы натрия проникают внутрь клетки. По наблюдениям Ходжкина, на один импульс количество вступающего в клетку натрия равно $4 \cdot 10^{-12}$ М. Эквивалентное количество ионов калия выхо-

дит из клетки. Клеточная мембрана в состоянии покоя умеренно проницаема для ионов калия и не проницаема для ионов натрия. При деполяризации нервного волокна электрическим током наступает изменение проницаемости постсинаптической мембраны и перемещение ионов калия и натрия.

Возникает вопрос, в чем выражается связь между ионными изменениями в синапсах, выделением ацетилхолина и проведением нервного импульса. Существование такой связи показано наблюдениями различных авторов. Так, Дель Кастильо и Катц (Del Castillo a. Katz, 1954) отметили значительное снижение потенциала концевой пластинки, возникающего в результате нервного импульса при недостатке ионов кальция в жидкости Рингера или в том случае, когда эти ионы заменены ионами магния. В отсутствие ионов кальция передача импульсов блокируется (Brink, Bronk a. Larrabee, 1946).

Ходжкин и Кейнес (Hodgkin a. Keynes, 1957) полагают, что освобождение ацетилхолина из везикул происходит под влиянием повышения концентрации ионов кальция в аксоплазме. Повышение концентрации калия во внешней среде вызывает увеличение выделения ацетилхолина (Brown u. Feldberg, 1936). Этот процесс подавляется повышением концентрации кальция или магния (Hutter a. Kostial, 1954, 1955); при этом наблюдается деполяризация мембраны (1955).

Анализируя все приведенные наблюдения, механизм передачи нервных импульсов в синапсах и роль в этих процессах ацетилхолина и ионных изменений схематически можно представить следующим образом.

В условиях покоя ацетилхолин в везикулах синаптических бляшек находится в связанном, физиологически неактивном состоянии. Возбуждение приводит к диссоциации этого комплекса. Ацетилхолин освобождается из везикул, проникает в синаптическую щель и, оказывая влияние на белок-рецептор ацетилхолина, вызывает нарушение проницаемости постсинаптической мембраны. Благодаря нарушенной проницаемости через постсинаптическую мембрану внутрь сомы аксона проникает натрий, а из сомы аксона выходит калий. Наступает деполяризация мембраны, характеризующая собой возникновение нервного возбуждения.

В синаптической щели содержится ацетилхолинэстераза, которая быстро разрушает ацетилхолин, проникший из везикул синаптических бляшек. При этом проницаемость постсинаптической мембраны нормализуется, ионы калия возвращаются внутрь сомы нейрона, а ионы натрия удаляются из нее. Деполяризация мембраны исчезает.

Следующий нервный импульс повторяет цикл описанных изменений (Нахмансон, 1961).

Как показали Фет и Катц (Fat a. Katz, 1962), в миелиевых синапсах возникают два типа потенциалов: незначительный по ве-

личное потенциал (1--2 мв), возникающий ритмично, названный ими миниатюрным потенциалом, и более высокий, возникающий ритмично при прохождении нервного импульса. Оба эти потенциала являются следствием освобождения ацетилхолина из везикул синаптических бляшек. Величина потенциала связана с количеством ацетилхолина. В то время как миниатюрный потенциал появляется в ответ на выход небольшого количества ацетилхолина, не способного вызвать сокращение мышц, потенциал же, возникающий при прохождении нервного импульса, сопровождается синхронным выделением огромного количества квантов ацетилхолина. В результате каждой волны возбуждения из везикул освобождается 300 квантов ацетилхолина. Деполяризация постсинаптической мембраны, вызванная любым способом, ведет к активированию механизмов выброса ацетилхолина из везикул.

Таким образом, накопившийся экспериментальный материал значительно расширил и углубил существовавшие представления о роли гуморальных механизмов в деятельности нервно-мышечного аппарата. Установлено наличие ацетилхолина в структурах нервно-мышечного аппарата, появление его в перфузионной жидкости при различных функциональных состояниях мышц, изменение функционального состояния нервно-мышечного аппарата при введении ацетилхолина извне. Эти наблюдения вскрыли значительную роль гуморальных механизмов, в частности ацетилхолина в деятельности нервно-мышечного аппарата.

СОДЕРЖАНИЕ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
В ТКАНИ МОЗГА
И ИХ РОЛЬ В НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Параллельно с наблюдениями, устанавливающими связь между функцией центральной нервной системы и выделением физиологически активных веществ велась работа по исследованию содержания активных веществ в самой ткани мозга и уточнению их химической природы и физиологической роли.

После открытия Леви изучение гуморальных механизмов в деятельности нервной системы приняло широкий размах и привело к накоплению огромного количества наблюдений, позволивших уяснить физиологическую роль этих механизмов как в нервной деятельности, в частности, так и в нейрогуморальной регуляции функций в организме вообще.

СОДЕРЖАНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА В ТКАНИ МОЗГА

Значительное количество исследований посвящено определению содержания ацетилхолина в самой ткани мозга и выяснению условий его освобождения или перехода из связанной формы в свободную. Еще в 1924—1925 гг. Леви показал, что вещество, появляющееся при раздражении блуждающего нерва сердца, по своему действию и свойствам сходно с ацетилхолином. Как ацетилхолин, так и вагусное вещество быстро разрушаются в водном экстракте различных органов, в присутствии крови и при нагревании до 56°. Подобно ацетилхолину, вагусное вещество не устойчиво в щелочных и устойчиво в кислых растворах, оба растворимы в алкоголе и не растворимы в эфире.

Установлена быстрая разрушаемость ацетилхолина в организме. Уже в своих первых работах Леви и Навратил (Loewi a. Navratil, 1926) установили, что сыворотка крови обладает свойством разрушать как ацетилхолин, так и вагусное вещество. Штедман и др. (Stedman, Stedman a. Easson, 1932) установили, что способность сыворотки разрушать ацетилхолин связана с ферментом, гидролизующим сложные эфиры холина, названного ими

холинэстеразой. В последующих работах (Augustinson а. Nach-
 manson, 1949) было установлено, что в различных тканях живот-
 ного содержатся различные виды холинэстераз, из которых спе-
 цифически действующей на ацетилхолин является ацетилхолин-
 эстераза. Открытие антихолинэстеразного действия эзерина
 значительно облегчило изучение роли как введенного извне, так и
 образующегося в тканях организма ацетилхолина. Было установ-
 лено, что содержание ацетилхолина у различных животных и в
 различных нервных образованиях одного и того же животного
 различно. По определению Квятковского (Kwiatkowski, 1934), в
 головном мозге собаки содержится 1,5—38 γ ацетилхолина на
 грамм ткани. Ткань головного мозга кошки содержит 0,4—2; мозг
 морской свинки — 0,6—2,3 γ /г. Плятнер и Тсудзимура (Plattner
 а. Tsudzimura, 1935) указывают, что ткань ствола мозга содержит
 0,8—1,1 γ ацетилхолина на грамм ткани, спинной мозг — 0,8—1,1;
 ткань всего мозга — 1,7—4,2.

По данным Макинтош (MacIntosh, 1941), содержание общего
 ацетилхолина наиболее высокое в ганглиях автономной нервной
 системы (15—40 γ /г) и наименее высокое в мозжечке (0,18 γ /г).
 Базальные ганглии богаче ацетилхолином, чем другие части цен-
 тральной нервной системы (7,0 γ /г).

Уельш и Хайд (Welch а. Hyde, 1944) также указывают, что ко-
 личество ацетилхолина в различных частях нервной системы не
 одинаково. По их данным, содержание ацетилхолина (в γ /г) в раз-
 различных частях головного мозга таково:

Ствол мозга	0,58;
Продолговатый мозг	0,37;
Большие полушария	0,2;
Мозжечок	0,1.

Они отмечают, что колебания содержания ацетилхолина в зна-
 чительной степени зависят от возраста животных. У крыс в воз-
 расте до 1 суток содержание ацетилхолина в продолговатом мозге
 выше (0,6 γ /г), чем в полушариях мозга (0,16 γ /г). У взрослых жи-
 вотных содержание ацетилхолина наиболее низкое в мозжечке
 (0,1 γ /г) и наиболее высокое в стволе мозга (0,58 γ /г). Если при-
 нять содержание ацетилхолина у взрослых крыс в мозжечке за
 единицу, то количество его в других частях мозга будет иметь
 следующие цифровые выражения: полушария мозга — 2, продолго-
 ватый мозг — 4, ствол мозга — 6, спинной мозг — 10 и спинномоз-
 говые нервы — 34. Содержание же ацетилхолина в целом мозге у
 неполовозрелых крыс — 0,1, у молодых крыс — 0,2, а у взрослых —
 0,4 γ /г.

Количественная разница в содержании обнаруженного ацетил-
 холина зависит также и от способа обработки ткани. Так, в 1936 г.
 Квостел и другие (Quastel а. oth.) установили образование актив-

ных веществ в свежих срезах мозга при определенных условиях эксперимента. Эти вещества, полученные экстрагированием ткани мозга раствором Рингера при 37° в присутствии эзерина, обладают свойствами сложного эфира холина и диффундируют в суспензионную жидкость. Под влиянием этих веществ спинная мышца пиявки сокращается. Кортеггiani и другие (Corteggiani a. oth., 1936) определяли концентрацию ацетилхолина в свежеприготовленной эмульсии мозга морской свинки, а также в ткани мозга, подвергавшейся автолизу при температуре $25-40^{\circ}$ в течение 1—2 часов и после нагревания ее до 70° . Установлено, что в свежеприготовленной эмульсии содержится ацетилхолина $0,25 \text{ } \mu/\text{г}$. Аутолиз ткани мозга при температуре $25-40^{\circ}$ не увеличивает количества ацетилхолина. Но при нагревании ткани до 70° количество его значительно повышается, достигая $1 \text{ } \mu/\text{г}$. На основании этих данных, они делают заключение, что в головном мозге имеется как свободный ацетилхолин, так и связанный, который освобождается под влиянием высокой температуры. Стедман и Стедман (Stedman a. Stedman, 1937) попытались выделить его при помощи химической обработки. Употребив для этой цели большое количество мозга, им удалось получить ацетилхолин в виде двойной платинохлоридной соли холина.

Манн, Тенненбаум и Квостел (Mann, Tennenbaum a. Quastel, 1938, 1939), установив различия в количестве ацетилхолина, полученного при различных способах обработки ткани, приходят к заключению, что в ткани мозга имеется две формы ацетилхолина: свободная и связанная, которые находятся в определенном равновесии между собой. Наряду с наличием свободного ацетилхолина, который легко экстрагируется водой, в мозге имеется субстанция, являющаяся источником его образования. Из этой субстанции в среде хлороформа с эзерином или при экстракции соляно-кислым алкоголем освобождается свободный ацетилхолин. Затем Фельдберг и Манн (Feldberg a. Mann, 1944) также указывают, что при различных способах обработки можно получить различные количества ацетилхолина. Например, глюкоза, фруктоза и дериваты сахара угнетают освобождение ацетилхолина. Ионы калия стимулируют, в то время как ионы кальция угнетают этот процесс.

По вопросу о том, в какой форме существует ацетилхолин в мозговой ткани, возникла экспериментальная полемика между Штедманом и Манном. Результаты их опытов привели к различным выводам. Штедман и Штедман (1939) считают, что ацетилхолин не существует в ткани в преформированном виде, а образуется *in vitro*. В противоположность этому Манн и другие (1939) считают, что в ткани мозга существует связанный ацетилхолин, который при определенных условиях освобождается.

По мнению Эллота и Гендерсона (Elliot a. Henderson, 1951), свободный ацетилхолин в мозговой ткани является методическим

артефактом. Основную роль в деятельности центральной нервной системы играют ионы калия и кальция.

Однако в многочисленных работах установлено, что присутствие в ткани мозга ацетилхолина имеет непосредственное отношение к деятельности центральной нервной системы. Так, Дикшит (Dickshit, 1934, 1938), исследуя вопрос об участии гуморальных факторов при передаче возбуждения в центральной нервной системе, вводил в вену 0,5 мл экстракта из базальных ганглиев и отмечал падение кровяного давления. Изучая химическую природу физиологически активных веществ, найденных в базальных ганглиях, Дикшит обнаружил, что они обладают свойствами вазомиметических веществ типа ацетилхолина. На основании сходства результатов, полученных при введении экстракта из базальных ганглиев и при введении ацетилхолина, Дикшит делает заключение, что возбуждение центра блуждающего нерва вызывается образованием в центральной нервной системе ацетилхолина.

Сходство эффектов, вызванных раздражением головного мозга и введением ацетилхолина, описано также и в работах Бабского и его сотрудников. Так, Маркосян (1938) отмечает, что хропаксия двигательной зоны коры мозга может быть изменена под влиянием холина и ацетилхолина. Сравнивая действия холина и ацетилхолина на хропаксию двигательной зоны коры мозга с действием тех физиологически активных веществ, которые образуются при раздражении головного мозга, Маркосян (1938) приходит к заключению, что наблюдавшиеся изменения в функциональном состоянии центральной нервной системы связаны с образованием ацетилхолина.

Распоповой (1938) было показано, что при рефлекторном раздражении изолированного спинного мозга лягушки, погруженного в жидкость Рингера, содержащую эзерин, появляется вещество, вызывающее сокращение спинной мышцы пиявки. Она отметила, что из одного препарата мозга в течение 10 мин. поступает в раствор Рингера 0,04—0,1 γ ацетилхолина. Далее Распопова (1941) обнаружила, что под катодом в ткани мозга образуется больше ацетилхолина, чем под анодом. Аналогичные данные получены и на кошках. Эти опыты приводят авторов к выводу о том, что изменение содержания ацетилхолина в ткани мозга является результатом изменения возбудимости центральной нервной системы, вызванной постоянным током.

Образование ацетилхолина в мозге теплокровного животного установили Чут, Фельдберг и Смит (Chut, Feldberg a. Smith, 1940). Промывая мозг кошки смесью дефибринированной крови и раствора Рингера с эзеринном, они собирали перфузат и исследовали в нем содержание ацетилхолина. Оказалось, что в полученном перфузате имеется ацетилхолин, количество которого повышается после добавления к перфузионной жидкости солей калия.

Бюльбринг и Барн (Bülbring a. Burn, 1942) определяли флек-

сорный и колéнный рефлекс на задней лапе собаки при раздельной перфузии задней части спинного мозга и задних конечностей у собаки. Вводя в циркуляцию спинного мозга ацетилхолин, они наблюдали моторный ответ задней конечности животного. При рефлекторном возбуждении в перфузате спинного мозга увеличивается содержание ацетилхолина. Отсюда они делают заключение, что передача импульса в спинном мозге происходит при посредстве ацетилхолина.

Маккейл, Обрадор и Уильсон (McKall, Obrador a. Wilson, 1941) также исследовали действие ацетилхолина на центральную нервную систему. Они вводили в сонную артерию 0,001—0,1 γ ацетилхолина и затем определяли двигательную реакцию конечности в ответ на раздражение двигательной зоны коры головного мозга. Отмечено, что инъекция ацетилхолина в сонную артерию, сама по себе, не вызывает сокращения мышц ног, как это описано в работе Бюльбринг и Барн (1942), но ответ мышц на раздражение коры мозга изменяется. При этом сокращения мышцы вначале усиливаются, а затем ослабевают.

Фельдберг (1956), вводя в боковые желудочки мозга собак ацетилхолин, адреналин, норадреналин и хлористый кальций, отметил изменение функционального состояния центральной нервной системы. При этом ацетилхолин вызывает акнез, афонию и ступор. Куртис, Экклс и Экклс (Curtis, Eccles a. Eccles, 1957) при введении ацетилхолина в артерию, питающую соответствующий сегмент спинного мозга, наблюдали угнетение рефлекторной возбудимости спинного мозга. Далее Трасчик (Traczik, 1959) отметил, что ацетилхолин при введении в левый боковой желудочек мозга собаки вызывает сокращение мышц задней правой конечности.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА В СИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЯХ

Сложность интрацентральных взаимоотношений, обуславливающих комплексность реакции центральной нервной системы на афферентные импульсы, позволяет рассматривать физиологически активные вещества, появляющиеся в крови, оттекающей от мозга как результат суммарной гуморальной реакции всех ее отделов. В этом обобщенном гуморальном ответе центральной нервной системы трудно расчленить что надо отнести за счет участия одних и что за счет участия других нервных центров. В зависимости от функционального состояния тех или иных отделов центральной нервной системы можно было получить вещества, обладающие различными физиологическими свойствами. На основании этих материалов трудно было судить о конкретной роли физиологически активных веществ в деятельности центральной нервной системы.

Результаты исследований физиологической активности крови, оттекающей от мозга, как и изучение свойств спинно-мозговой жидкости, не могли служить прямым доказательством гуморальной передачи возбуждения с одного нейрона на другой в пределах центральных образований нервной системы. Подход к решению этого вопроса был значительно облегчен использованием изолированного верхнего шейного симпатического ганглия, как естественной модели самостоятельно функционирующей клетки центральной нервной системы с преганглионарным нервным волокном, синаптическими образованиями, постганглионарным волокном и эффекторным органом. Для этой цели различными авторами была использована разработанная Быковым и Павловой (1924) методика перфузии ганглия раствором Рингер — Локка.

Используя эту методику, Кибяков (1933) установил связь между возбуждением ганглия и образованием физиологически активных веществ, появляющихся в перфузионной жидкости после раздражения преганглионарного нервного волокна. Он обнаружил, что перфузат верхнего шейного симпатического узла, полученный при раздражении шейного симпатического нерва, вызывает сокращение мигательной перепонки глаза и увеличивает возбудимость другого преганглионарного волокна. Перфузат же, полученный при раздражении постганглионарного волокна, не обладает такими свойствами.

Аналогичные работы провели затем Фельдберг и Геддум (Feldberg a. Gaddum, 1934), Фельдберг и Вартиайнен (Feldberg a. Warttiamen, 1934), Броун и Фельдберг (Brown a. Feldberg, 1936), Кальсон и Макинтош (Kahlson a. MacIntosh, 1939). Полученные при этом результаты могут быть резюмированы следующим образом.

1. В крови и в перфузате, протекающем через симпатический ганглий, можно обнаружить физиологически активное вещество, сходное с ацетилхолином.

2. После раздражения преганглионарного волокна количество ацетилхолиноподобного вещества в оттекающей от ганглия жидкости увеличивается.

3. Ацетилхолин вызывает возбуждение ганглия, подобно раздражению преганглионарного волокна.

Однако, несмотря на аналогию эффекта, вызванного раздражением преганглионарного волокна и действия ацетилхолина, оставался недостаточно ясным вопрос о химической природе вещества, появляющегося при раздражении верхнего шейного симпатического ганглия.

Уже в первых работах, посвященных изучению гуморального механизма передачи возбуждения в синапсах, были отмечены некоторые факты, которые не укладывались в существовавшие схемы. Так, Кеннон и Розенблют (Cannon a. Rosenblueth, 1937) наблюдали, что малая доза ацетилхолина, введенная в артерию, питающую ганглий, вызывает возбуждение. Большая же доза

ацетилхолина ведет к понижению возбудимости симпатического ганглия. Кроме того, ацетилхолин, введенный в период ослабления функционального состояния ганглия, вызывает его возбуждение; введенный на фоне его возбуждения — угнетает его деятельность. Это объясняли в первом случае увеличением концентрации ацетилхолина до оптимального уровня, а во втором — до пессимального. Затем Маррацци (Marrazzi, 1939) отметил, что введение малых доз адреналина (1 γ на 1 кг веса кошки) тормозит активное состояние ганглия. Иными словами, направленность действия ацетилхолина зависит не только от его фармакодинамической характеристики, но и от состояния органа и от концентрации вещества.

В связи с этим вокруг вопроса о существовании гуморального передатчика возбуждения в ганглии, с одной стороны, и о химической природе этого медиатора — с другой, возникла оживленная полемика. Так, Фельдберг и Геддум (1934), Фельдберг и Вартиайнен (1934), а затем Кеннон и Розенблют (1937) приходят к выводу, что вещество, образующееся при раздражении ганглия, есть ацетилхолин, который выделяется окончаниями преганглионарных волокон. Они установили, что при каждом нервном импульсе около одной клетки симпатического ганглия образуется 10—15 γ ацетилхолина.

В противоположность этому Лоренте де Ноб (Lorente de N6, 1938) считал, что вещество, образующееся в неповрежденном симпатическом ганглии при нормальном его кровоснабжении близко к симпатину. Это вещество повышает кровяное давление, усиливает сердечную деятельность и возбуждает клетки симпатического ганглия. Появление ацетилхолина есть результат нарушения кровоснабжения или механической травмы ганглия. Основанием к такому заключению являются его наблюдения, показавшие, что в нормально функционирующем ганглии не удается обнаружить ацетилхолина, даже в период его возбуждения. При повреждении же ганглия или при ухудшении условий его существования ацетилхолин появляется в больших количествах.

Эти разноречивые данные о химической природе активного вещества, образующегося при раздражении симпатического ганглия, нашли объяснение в последующих работах Быкова и Шевелевой (1945—1947). Шевелева установила, что ствол преганглионарного нерва представляет собой сумму волокон, различных по своему гистологическому строению и функциональным свойствам. После препаровки этого нерва специальной, разработанной ими методикой можно обнаружить четыре группы нервных волокон. Одни из них обладают возбуждающим, а другие тормозящим действием на симпатический ганглий. Раздражение группы волокон с тормозящим влиянием не вызывает сокращения 3-го века. Больше того, оно оказывает тормозящее влияние на сокращение 3-го века, вызванное раздражением других волокон, обладающих возбуждающим действием на ганглий.

Раздражение различных групп волокон сопровождается выделением различных медиаторов. При этом раздражение волокон с тормозящим действием ведет к образованию адреналиноподобных веществ, в то время как раздражение остальных нервных волокон сопровождается появлением ацетилхолина. Различный эффект был получен ими также и при введении в ток перфузионной жидкости ацетилхолина и адреналина. При этом адреналин, введенный во время раздражения преганглионарного ствола симпатического нерва, вызывает торможение сокращения 3-го века. Если же адреналин вводится после длительного раздражения преганглионарного ствола нерва, то ослабление сокращения века увеличивается.

Таким образом, исследования Быкова и Шевелевой (1945—1947) разрешают противоречия между результатами опытов Кибякова, Лоренте де Но, с одной стороны и Фельдберг, Кеннона и других — с другой. По-видимому, различные эффекты объясняются присутствием в стволе преганглионарного симпатического нерва волокон как адренергической, так и холинергической природы. Взаимодействие между ними определяет функциональное состояние ганглия и появление в оттекающей жидкости адреналино- или ацетилхолиноподобных веществ.

В свете старой классификации нервной системы, делавшей все периферические вегетативные нервы на симпатические и парасимпатические, понимание фактов, указывающих на участие ацетилхолина в передаче импульсов в преганглионарных волокнах симпатических ганглиев, было затруднительным. Учитывая это, Дейл (Dale, 1935) предложил все периферические нервы классифицировать по иному — биохимическому признаку. В зависимости от того, какого типа вещество выделяется при раздражении того или иного нерва, он делит нервы на холинергические и адренергические. Согласно схеме Дейля, к адренергическим нервам относятся только постганглионарные симпатические волокна, все же остальные волокна являются холинергическими. К ним относятся преганглионарные и постганглионарные волокна парасимпатической нервной системы, преганглионарные и некоторые постганглионарные симпатические волокна, соматические нервы.

РОЛЬ АЦЕТИЛХОЛИНА В НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Действие ацетилхолина отличается большой сложностью. В соответствии с условиями он может оказывать никотиноподобное, либо мускариноподобное действие. Первичный эффект сходен с действием мускарина и снимается атропином, после чего выявляется его никотиноподобное действие. В то время как мускариноподобное действие ацетилхолина воспроизводит все симптомы возбуждения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, его никотиноподобное действие выражается в повышении кровяного давления, контрактурном сокращении денервированных скелетных мышц, в возбуждающем действии на вегетативные ганглии.

Сложность наблюдавшихся явлений Аничков (1952) объясняет различиями реагирования преганглионарных волокон, синаптических образований и нервных окончаний вегетативной нервной системы на химические раздражители.

По схеме, предложенной Аничковым, преганглионарные волокна симпатических и парасимпатических нервов являются холинореактивными образованиями. Так же, как считает Дейл, ганглионарные синапсы относятся к никотино-холинореактивным образованиям (N-холинореактивные). Окончания парасимпатических нервов относятся к мускаринохолинореактивным образованиям (M-холинореактивные), а окончания симпатических нервов — к адреналореактивным.

Работы последующих лет, установившие содержание в центральной нервной системе и на периферии, кроме ацетилхолина и адреналиноподобных веществ, также и значительные количества серотонина, физиологически активных полипептидов (субстанция «Р»), различных соединений аминокислоты, привели к необходимости пересмотреть классификацию нервных структур, по которой все нервные образования делились на холинергические и адренергические. Вместо этого предложено все нервные структуры, не имеющие отношения к ацетилхолину, рассматривать как нехолинергические. В эту группу входят все структуры, реагирующие на серотонин, субстанцию «Р», вещество «I» и другие химические раздражители.

Отсутствие полной аналогии в действии вагусного вещества и ацетилхолина и сложность физиологической их характеристики не позволяют идентифицировать эти вещества. Тем не менее, в настоящее время накоплено значительное количество фактов, указывающих на близость химической природы вещества, образующегося при раздражении парасимпатических или соматических нервов и ацетилхолина.

Вещества же, образующиеся при раздражении симпатических нервов, близки к адреналину или норадреналину. К одной из первых работ в этой области относится работа Эллиотт (Elliott, 1905), который показал, что действие адреналина сходно с действием симпатической нервной системы. Это привело к мысли о том, что при возбуждении симпатических нервов выделяется адреналин. Наблюдения были затем распространены на все окончания симпатических нервов.

Вещество, образующееся в сердце при раздражении симпатического нерва, как показал Леви (Loewi, 1924, 1926), является полифенолом, веществом, по своему действию близким к адреналину. В исследованиях последующих лет также встречаются указания на идентичность свойств симпатического медиатора с адреналином или норадреналином. Сюда относятся результаты работ Горшковой и Курцина (1937), Гольденберга и Ковалевой (1937), установивших, что вещество, образующееся при раздражении симпатиче-

ского нерва, дает спектр поглощения, близкий к тому, который свойствен адреналину.

По мере накопления экспериментальных наблюдений, формировались различные трактовки роли гуморальных механизмов в нервной деятельности. Так, Бабский, основываясь на работах своих сотрудников (Маркосян, 1938; Распопова, 1938, 1941; Хамов, 1941; Пугачев, 1941; Бабский и Кириллова, 1944), считал, что ацетилхолин надо рассматривать как следствие возбуждения ткани. По их мнению, ацетилхолин в центральной нервной системе является лишь веществом, которое изменяет функциональное состояние ее, облегчая или угнетая рефлекторные реакции. Результаты, полученные в последующих работах Бабского и его сотрудников (Бабский, 1948; Артемьев и Бабский, 1948), представляют собой экспериментальные доказательства неправомерности категорического утверждения положения о том, что ацетилхолин является фактором, обуславливающим передачу импульса в центральной нервной системе и возникновение электрических потенциалов мозга.

Таким образом, функциональное значение ацетилхолина в деятельности нервной системы заключается, по мнению Бабского и его сотрудников, в изменении возбудимости и лабильности ткани мозга.

В противоположность этому Бюльбринг и Барн (Bülbring a. Barn, 1942) отводят ацетилхолину роль передатчика нервного импульса в синапсах центральной нервной системы. Ими было установлено, что при подведении одного миллиграмма ацетилхолина к спинному мозгу появляется разряд моторных импульсов, благодаря чему отмечается сокращение мышц задних конечностей, связанных со спинным мозгом только нервами.

Аналогичные результаты получены Фельдберг, Грей и Перри (Feldberg, Gray a. Perry, 1953) при перфузии шейной части спинного мозга кошки раствором ацетилхолина.

К выводу о непосредственной медиации нервных импульсов в синапсах центральной нервной системы пришел и Михельсон (1956). Нанося ацетилхолин на двигательную зону коры головного мозга, он отмечал появление двигательной реакции и ускорение выработки условных рефлексов. Вводя различные холиномиметические или холинолитические вещества (атропин, скополамин, пентафен, никотин, ареколин, фосфакол, дифозин, эзерин), он наблюдал изменение функционального состояния коры головного мозга. При этом введение холиномиметических веществ вызывает ускорение выработки условных рефлексов и появление соответствующих двигательных реакций. Введение же холинолитических веществ оказывает противоположное действие, а именно ухудшение условнорефлекторной деятельности коры головного мозга.

На основании установленного им антагонизма действия холиномиметических и холинолитических веществ на функцию коры го-

ловного мозга он приходит к выводу, что передача импульсов в синапсах центральной нервной системы совершается при непосредственном участии медиаторов возбуждения, в частности ацетилхолина.

Несмотря на кажущуюся доказательность этих экспериментов, роль ацетилхолина в организме еще не достаточно ясна. Возникает вопрос, вправе ли мы ставить знак равенства между результатами, полученными методом введения ацетилхолина в кровь, с тем, что происходит в естественных условиях передачи импульса. Учитывая, что возникновение гуморальных посредников в передаче импульса приурочено к концевым образованиям нервов и синаптическим нервным контактам центральной нервной системы, трудно представить, что такой экспериментальный подход к решению вопроса может привести к безошибочным суждениям о механизме перехода импульса с нерва на эффекторный орган или с одного нейрона на другой. К тому же, введение произвольно выбранной дозы ацетилхолина не может раскрыть ту роль, которую играет это вещество в нервной деятельности.

Появление ацетилхолина при раздражении периферических нервов или центральной нервной системы не может быть использовано как несомненное доказательство участия его только в передаче нервных импульсов.

Одним из доводов против категоричности утверждения, что ацетилхолин является только передатчиком нервных импульсов, могут служить также и результаты опытов Берковича (1947, 1950). Он установил, что в плаценте в процессе ее переживания вне организма происходит синтез ацетилхолина. Учитывая отсутствие нервных окончаний в ткани плаценты и способность этой ткани к синтезу ацетилхолина, можно думать, что ацетилхолин не является веществом, имеющим отношение только к передаче нервного импульса. К этой же мысли приводят и результаты наблюдений Морлей и Шахтер (Morley a. Schachter, 1962), из которых также явствует, что ацетилхолин содержится не только в нервной ткани. Значительное количество его в плаценте, по мнению авторов, может играть роль в активном транспорте различных веществ через плацентарный барьер.

Результаты опытов, посвященных исследованию роли ацетилхолина в онтогенезе животных, дополняют собой арсенал фактов, мало понятных с точки зрения медиаторной роли ацетилхолина в центральной нервной системе. Так, Цинг, Янг Кио (Zing, Jang Kyo, 1939) нашел, что в зародыше цыпленка в течение его развития ацетилхолин появляется раньше образования нервных синапсов. Эти опыты привели к заключению, что ацетилхолин, обнаруженный в экстрактах эмбриональной ткани, не имеет отношения к передаче нервных импульсов в эмбрионе. Из опытов Какушкиной и др. (1940, 1942), проведенных на нервной ткани морских свинок и кроликов, и из опытов Рябиновской и Громовой (1940), проведен-

ных на мышцах кроликов, крыс и морских свинок в процессе их онтогенеза, видно, что прямой зависимости между развитием нервной деятельности и количеством ацетилхолина в нервной ткани установить не удается.

Сомнение в том, что ацетилхолин принимает участие только в передаче нервных импульсов, было высказано в статье Бурген и Маклятош (Burgen a. MacIntosh, 1955). Они считают неправильной мысль, что ацетилхолин не играет в организме другой роли, кроме передачи импульса, и высказывают предположение, что ацетилхолин может иметь и иное значение для деятельности органов, хотя, как они указывают, до настоящего времени мало доказательств того, что такая роль может существовать.

Непонятно также и физиологическое значение высокой концентрации ацетилхолина в селезенке, если учесть, что селезенка иннервируется не холинэргическими нервными волокнами.

Несмотря на большое количество фактов, установивших содержание ацетилхолина в тканях, изменение количества его при различных функциональных состояниях, появление ацетилхолина в крови, оттекающей от органов в период покоя и возбуждения, возможность изменения функционального состояния органа при введении ацетилхолина извне, вопрос о роли ацетилхолина в организме и, в частности, в нервной деятельности нельзя считать решенным.

Исследование этой проблемы в работах отечественных ученых развивалось, как в направлении анализа интимных механизмов участия так называемых медиаторов в нервной деятельности, так и в направлении изучения «немедиаторной» роли их. Так, Коштоянц и его сотрудники установили, что роль медиаторов нервных импульсов не ограничивается «пусковой» функцией. Ацетилхолин участвует во всех процессах обмена тканей, включаясь в цикл метаболических превращений, связанных с возникновением и передачей нервных импульсов как в самом нерве, так и в эффекторном органе.

Кибяков со своими сотрудниками (Кибяков и Зефирова, 1954; Сенкевич, 1953; Кибяков, 1955; Волкова, 1955; Кибяков, 1956), разрабатывая в течение многих лет проблему участия гуморальных механизмов в нервной деятельности, также установили, что роль ацетилхолина и симпатина не может быть сведена к передаче нервных импульсов. Они показали, что так называемые медиаторы выполняют роль гуморальных агентов, регулирующих трофику тканей. Эти наблюдения были накоплены как в отношении ацетилхолина, так и в отношении симпатинов. Результаты их многочисленных и всесторонних наблюдений дали им возможность представить физиологическую роль медиаторов в более широком аспекте. Нарушая синтез симпатинов (удалением большей части хромафинной ткани) или тормозя синтез ацетилхолина (удалением большей части поджелудочной железы), они наблюдали измене-

ние функционального состояния нервных образований. Эти изменения констатировались по нарушению устойчивости нервных стволов к альтерпующим воздействиям, затруднению повышения процессов лабильности и изменению рефлекторных реакций спинного мозга.

По наблюдениям Надежкина (1960), нарушение синтеза ацетилхолина путем удаления большей части поджелудочной железы ведет к изменению скорости передачи возбуждения через синапсы. В нормальных условиях раздражение нерва максимальной силы вызывает укорочение времени синаптической задержки в проведении возбуждения. После частичного удаления поджелудочной железы укорочение синаптической задержки не воспроизводится. Это расценивается автором как доказательство трофической функции ацетилхолина, изменяющего состояние синаптических структур.

Эти факты послужили основанием для заключения о значительной роли ацетилхолина и симпатиков в осуществлении трофической функции нервной системы и отрицания роли ацетилхолина в передаче нервных импульсов. Образованием различных количеств ацетилхолина в центральной нервной системе при раздражении афферентных нервов объясняется различное функциональное состояние центральной нервной системы, выражающееся в усилении или угнетении рефлексов.

В оценке значимости гуморальных факторов в нервной деятельности нет единого мнения. Общность представлений по этому вопросу заключается в признании положения о том, что процессы возбуждения и торможения как в центральной нервной системе, так и в симпатических ганглиях связаны с различиями биохимических процессов, которые обуславливают функциональное состояние нервных окончаний и нервных клеток. Однако по вопросу о роли ацетилхолина и симпатина в нервной деятельности имеются существенные различия.

Так, по мнению Шевелевой, ацетилхолин является непосредственным участником транспортировки нервного импульса через синапсы симпатического ганглия.

В работах Быкова и Шевелевой (1947), Гребенкиной (1952) установлена связь между функциональным состоянием симпатического ганглия и обменом углеводов. Нарушение передачи импульсов в симпатическом ганглии фтористым натрием и цианистым калием, как и способность адреналина регулировать функцию ганглия, объясняются влиянием этих веществ на углеводный обмен в ткани ганглия.

Шевелева (1941, 1955, 1956), изучая значение химических факторов в нервных процессах, установила некоторые закономерности в механизме передачи возбуждения в синапсах верхнего шейного симпатического ганглия. Обнаружено, что электрические потенциалы, возникающие при раздражении преганглионарных волокон,

состоят из двух отрицательных колебаний, из которых первое связано с возбуждением окончатый преганглионарного волокна, второе — с передачей нервного импульса через синапсы ганглия. Второй компонент может быть устранен различными веществами, блокирующими N-холинорецептивные системы клеток ганглия, или фармакологическим угнетением обмена веществ. При этих воздействиях первый компонент потенциалов не исчезает. Различия в условиях проявления первого и второго компонентов потенциала указывают на различные механизмы их возникновения. Эти опыты дали основание автору сделать вывод, что проведение возбуждения в преганглионарных волокнах осуществляется при помощи токов действия, в то время как проведение возбуждения в синапсах ганглия осуществляется гуморальными механизмами. Считая, что ацетилхолин является адекватным фактором для возбуждения клеток ганглия, Шевелева указывает на существенное значение уровня обменных процессов в клетках ганглия. Так, снижение уровня обмена ганглия введением в ток перфузионной жидкости цианистого калия снимает возбуждающее действие ацетилхолина, в связи с чем сокращение третьего века отсутствует.

Эти факты показали, что для проявления действия ацетилхолина необходимо наличие определенного уровня функционального состояния клеток ганглия.

Образование ацетилхолина и реализация его действия при нервном возбуждении тесно связаны с обменными процессами в ткани.

Далее различными авторами была установлена физиологическая связь между образованием в тканях физиологически активных веществ, например ацетилхолина, и катионами. Так, Бабский и его сотрудники Пугачев (1941) и Хамов (1941) установили изменение содержания ацетилхолина в ткани мозга при воздействии солями калия и кальция. Отмечено, что калий повышает образование ацетилхолина, в то время как кальций угнетает. Авторы считают, что в естественных условиях функционирования центральной нервной системы изменения концентрации ионов, вызванные раздражением, приводят к изменению процессов обмена в ткани, частным случаем которого и являются наблюдавшиеся сдвиги в содержании ацетилхолина.

Бабский с сотрудниками (1945), Минаев (1946), Шейхов (1947), Нови (1954) установили, что аденозинтрифосфат (АТФ) повышает чувствительность прямой мышцы живота лягушки к холину и ацетилхолину, а ионы калия и магния повышают сенсibiliзирующее действие аденозинтрифосфата к ацетилхолину. Ионы кальция ослабляют сенсibiliзирующее влияние аденозинтрифосфата к ацетилхолину. Ответ мышцы на раздражение нерва, по мнению авторов, формируется следующим образом: нервный импульс, приходящий к мышце, способствует освобождению ацетилхолина, который, в свою очередь, вызывает, при участии ионов

калия, освобождение аденозинтрифосфорной кислоты из связанного состояния. Взаимодействие калия и аденозинтрифосфата с миозином вызывает сокращение мышечных волокон.

Участие АТФ в синтезе ацетилхолина гомогенатом мозговой ткани отметили Нахмансон и Мачадо (Nachmanson a. Machado, 1943).

В многочисленных работах (Quastel, a. oth., 1936; Mann, Tenpenbaum, Quastel, 1939; Stedman a. Stedman, 1937, 1939; McLennan a. Elliott, 1950; Elliott a. Henderson, 1951) показано, что интенсивность образования и освобождения ацетилхолина в ткани мозга зависит также от состава среды, в которой находится ткань. Содержание ацетилхолина в ткани может быть изменено не только специфическим ферментом — холинэстеразой, но и добавленным в раствор ионов калия и кальция. При этом добавление небольших количеств калия приводит к повышению выделения ацетилхолина. Высокие же концентрации калия угнетают его синтез в мозговой ткани.

Об этом же свидетельствуют опыты Липтона и Баррона (Lipton a. Barrow, 1946), которые показали, что добавление калия повышает, в то время как добавление кальция снижает синтез ацетилхолина в изолированной ткани мозга.

Броун и Фельдберг (Brown a. Feldberg, 1936) обнаружили аналогичные факты на симпатическом ганглии. Инъекция калия в сосуды ганглия повышает содержание ацетилхолина в жидкости, омывавшей ганглии. Сходные результаты получили Хаттер и Костял (Hutter a. Kostial, 1953) при перфузии симпатического ганглия раствором, содержащим ионы магния.

Безуглов (1946) указывает, что калий, введенный интравенозно эзеринизированным собакам, часто ведет к появлению ацетилхолина в спинно-мозговой жидкости и в крови животного. При введении калия субокципитально ацетилхолин обнаруживается только в спинно-мозговой жидкости. Если же субокципитально вводится ацетилхолин, то отмечается повышение коэффициента K/Ca в крови и в спинно-мозговой жидкости.

Кибяков и его сотрудники (1954, 1955, 1956) полагают, что ацетилхолин не является непосредственным участником в передаче нервного импульса ни на периферии, ни в центрах нервной системы. Функция ацетилхолина, по их мнению, заключается в формировании функционального состояния ткани.

Эти факты и основанные на них положения не являются противоречивыми, так как относятся к изучению различных форм проявления участия гуморальных веществ, в частности ацетилхолина и симпатиков в жизнедеятельности организма. Они свидетельствуют о том, что так называемые медиаторы нервного возбуждения, помимо медиации нервных импульсов, выполняют другую функцию в организме, а именно функцию гуморальных регуляторов физиологических процессов.

Установление Кибяковым и его сотрудниками новых фактов об участии симпатиков и ацетилхолина в трофической функции нервной системы свидетельствует о существовании не только контактной, но и дистантной роли этих веществ в деятельности органов и систем. Уже на раннем этапе изучения этого вопроса были установлены факты, указывающие на то, что гуморальные факторы имеют значение и для передачи нервных влияний на денервированные органы. Об этом свидетельствуют наблюдения Кеннона. Дистантное действие медиатора возбуждения симпатических нервов изучено (Кеннон, Бакк, 1931) главным образом на мышцах 3-го века и желудочно-кишечного тракта на денервированном сердце и денервированных скелетных мышцах. Раздражая симпатические нервы, он наблюдал учащение сердцебиений денервированного сердца, торможение перистальтики денервированного желудка, подъем кровяного давления, сокращение 3-го века. Изменение функционального состояния денервированного органа и медленное развитие эффекта привели автора к заключению, что при раздражении симпатических нервов образуется активное вещество, которое через кровь оказывает влияние на другие органы.

О возможности передачи эффекта раздражения блуждающих нервов путем образования и выделения в кровь ацетилхолина свидетельствуют наблюдения Гинецинского и Шамариной (1938). Они установили, что замедление сердечной деятельности плода при раздражении блуждающего нерва сердца матери осуществляется через кровь, путем выделения в общее кровяное русло ацетилхолина.

Ухтомский (1938, 1945), анализируя роль нервных и гуморальных механизмов связи в организме, рассматривает их как два параллельно протекающие процесса, разграничивая роль и место нервных и гуморальных механизмов в нервной деятельности. Существенным отличием гуморальных и нервных связей является отсутствие точного адресата для физиологически активных веществ. Нервный же импульс всегда строго адресован определенному органу и проходит по морфологически определенным путям сигнализации — нервам. Развивая свои мысли по этому вопросу, он высказывает положение, что продукты обмена тканей, поступающие в кровь, являются метаболическим хвостом нервного импульса. Циркулируя в крови, — писал Ухтомский, — метаболиты действуют лишь на те органы, с которыми они имеют химическое сродство, адаптируя эти органы к восприятию последующих нервных импульсов. Допуская, что гуморальные вещества играют роль медиаторов возбуждения, он в термин медиаторы вкладывает иной смысл, чем Кеннон, Бакк и другие, подчеркивая, что медиаторы не являются переносчиками нервного импульса, а лишь гуморальными подготовителями ткани для восприятия последующих нервных импульсов. Из этого следует, что Ухтомский приходил к выводу об отсутствии непосредственного участия химических ме-

дпаторов в передаче нервного импульса. Тем не менее, за последние годы накопленный богатый материал с несомненностью указывает на то, что ацетилхолин принимает участие в передаче возбуждения с нерва на эффекторный орган и в синапсах центральной нервной системы.

Нахмансон (Nachmanson, 1950), полностью разделяя мнение об участии ацетилхолина в передаче нервных импульсов, считает, что физиологическая значимость его заключается исключительно в возникновении и передаче нервных импульсов, т. е. в выполнении строго локальных процессов, совершающихся в местах контакта нерва с эффектором или в синапсах центральной нервной системы. Выделение ацетилхолина в кровь расценивается им как побочный процесс, не играющий никакой роли в нервной деятельности.

Тем не менее, несмотря на существование различных точек зрения относительно конкретной физиологической роли ацетилхолина в организме, бесспорным является его участие в осуществлении нервных процессов.

Приведенные здесь экспериментальные наблюдения с несомненностью указывают на то, что деятельность нервной системы тесно связана с образованием ацетилхолина.

Значительное количество исследований, проведенных на самых различных объектах и различными методическими приемами, дали возможность установить следующие факты:

1) при возбуждении центральной нервной системы появляются вещества, сходные по своему физиологическому действию с ацетилхолином; 2) в ткани различных частей мозга содержится ацетилхолин.

РОЛЬ ДРУГИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Несмотря на обилие экспериментального материала, посвященного изучению ацетилхолина, проблема участия гуморальных механизмов в нервной деятельности не может быть сведена к одному ацетилхолину. К такой мысли приводят многочисленные наблюдения различных авторов, которые установили, что в ткани мозга содержатся и другие вещества, обладающие значительной физиологической активностью и имеющие определенное значение для деятельности центральной и периферической нервной системы. Сюда относятся вещество «Р», адреналин, норадреналин, гистамин, серотонин и различные соединения аминокислот.

Субстанция «Р». Еще в 1931 г. Эйлер и Геддум установили, что в мозге млекопитающих, птиц, рептилий и рыб содержится вещество, названное ими субстанцией «Р» (Powder).

Вещество «Р» в течение многих лет исследовалось двумя школами: Геддум и его сотрудники в Англии и Эйлер со своими сотрудниками в Швеции. Это вещество по своей химической природе

де относится к группе биологически активных полипептидов. Оно устойчиво к кипячению и экстрагируется кипячением тканей в воде при pH-4, быстро разрушается трипсином, щелочью и полипептидазой (Pernow, 1953; Gaddum a. oth., 1955; Eber a. Lembeck, 1956). По данным Перноу, содержание субстанции «Р» (в ед/г ткани) в различных отделах нервной системы следующее:

Шейная область симпатической цепочки	30	42	35	35	45
Грудная »	»	»	»	»	»
Люмбальная »	»	»	»	»	»
Продолговатый мозг	35	60	40	43	47
Варолиев мост	35	50	45	50	50
Мозжечок	17	20	17	10	15
Crus cerebri	90	75	100	80	97
Гипоталамус	170	200	180	120	140
Гипофиз	30	25	20	40	20
Таламус	80	95	90	60	77
Базальные ганглии	150	160	100	130	100
Vulb. und tract. olfact	9	12	18	10	15
Сосудистые сплетения боковых желудочков мозга	0	2	1	4	2

Как видно из данных, приводимых в работе Перноу, гипоталамус и базальные ганглии отличаются наиболее высоким содержанием вещества «Р», по сравнению с другими нервными структурами.

Значительное количество вещества «Р» в гипоталамусе обнаружили также Цетлер и Шлоссер (Zetler a. Schlosser, 1954), Амен, Гравфорд и Геддум (Amin, Grawford a. Gaddum, 1954).

Из табл. 1, представленной в той же работе Перноу, видно, что вещество «Р» разрушается трипсином, который не оказывает влияния на другие биологически активные вещества. В отличие от гистамина, вещество «Р», так же как и ацетилхолин, разрушается при кипячении в течение 20 мин. в соляной кислоте и щелочи, по в отличие от ацетилхолина действие вещества «Р» на биологические тест-объекты, в частности повышение тонуса гладких мышц, не снимается атропином. Вещество «Р» вызывает падение кровяного давления, расширение кровеносных сосудов (Euler a. Gaddum, 1931), повышение тонуса гладких мышц. Введение вещества «Р» в третий желудочек мозга кроликам и кошкам вызывает тахипноэ и гиперпноэ. При этом частота дыхания повышается на 30—50%. Кровяное давление повышается на 10 мм ртутного столба. Эффект длится от 20 мин. до 2 час. (Euler a. Pernow, 1954).

Введение же вещества «Р» в вену вызывает падение кровяного давления и небольшое усиление дыхания. При этом рефлекторное изменение кровяного давления, вызванное зажатием сонных артерий, не изменяется даже при введении больших доз вещества «Р»

(Euler a. Pernow, 1956). Можно думать, что отсутствие изменений синокаротидного рефлекса при введении вещества «Р» в кровь является свидетельством резистентности гемато-энцефалического барьера для этого вещества. Падение же кровяного давления при введении вещества «Р» в вену или в сонную артерию указывает на то, что этот эффект обусловлен периферическим действием вещества «Р».

Отмечено, что вещество «Р» вызывает изменение в передаче возбуждения через вегетативные ганглии у кошек и кроликов (Euler a. Pernow, 1956).

По наблюдениям Фельдберга и Шервуда (Feldberg a. Sherwood, 1954), тахипноэ развивается также и при введении других веществ, например гистамина, серотонина, аденозина, гексаметония, d-тубокурарина и атропина. Однако, как это видно из табл 1, имеются различия в характеристике действия гистамина, ацетилхолина и вещества «Р».

Таблица 1

Характеристика некоторых физиологически активных веществ (по Перноу)

Вещество	Растворимость в			Диализуемость	Термостабильность, 20 мин. при 100°			Действие трипси-на, 20 мин.	Атропин	Биологический эффект на		
	96%-ном спирте	96%-ном ацетоне	эфире		в N HCl	в N NaOH	в дистиллированной воде			кишку кролика	кишку морской свинки	кровеное давление кролика
Вещество «Р»	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-
Гистамин	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Ацетилхолин	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-
Аденозин	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-
Брадикинин	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-
Энтерамин	+	+	-	+	+	+	+		+		+	-
Вещество кишечника	+		-		-	-	+	+	+	+	+	-

Примечание: Plusом обозначено наличие эффекта; минусом — отсутствие или понижение его (для биологического действия после указанной обработки).

Физиологическая роль вещества «Р» в нервной деятельности еще не достаточно ясна. Лембек (Lembek, 1953) рассматривает субстанцию «Р» как переносчик возбуждения в чувствительных нейронах. Основанием к такому заключению послужили наблюдения, показавшие наличие большого количества субстанции «Р»

в задних корешках спинного мозга, в ядрах Голля и Бурдаха и в сером веществе мозга.

Штерн (Stern, 1963) также считает, что субстанция «Р» выполняет роль химического передатчика возбуждения в сенсорных нервных путях. Основанием для такого заключения послужили наблюдения, установившие, что раздражение чувствительных нервов вызывает изменение содержания вещества «Р» в мозге животных. Парентеральное введение 2%-ного прокана изменяет действие вещества «Р».

Напротив, Цетлер и Шлоссер (Zetler a. Schlosser, 1954) полагают, что это вещество имеет отношение к передаче возбуждения в нехолинергических волокнах, а не в чувствительных нейронах, как полагает Лембек.

Гистамин. В различных нервных образованиях, в том числе и в мозге, содержится также и гистамин.

В соответствии с данными, приведенными в работе Вест (West, 1957a), количество гистамина в ткани мозга кошек равно 0,2; кроликов — 0,6; собак — 0,3; человека — 0,1 μg .

Харрис, Якобсон и Кальсон (Harris, Jacobsohn a. Kalson, 1952) обнаружили значительное содержание гистамина в гипоталамусе. Используя метод радиоактивных изотопов, Уайт (White, 1959) показал, что ткань головного мозга кошек, морских свинок и собак, находившаяся в среде, содержащей радиоактивный гистидин, меченный по углероду (C^{14}), образует гистамин. Наиболее интенсивное гистаминообразование отмечено в отношении ткани гипоталамуса. Далее он (White, 1960) наблюдал, что при перфузии желудочков мозга кошек *in vivo* радиоактивным гистидином происходит интенсивное образование гистамина в ткани мозга.

По наблюдениям Гроссланд и Митчелл (Grossland u. Mitchell, 1956), введение гистамина вызывает возбуждение мотонейронов спинного мозга и повышение электрической активности мозжечка, что указывает на определенную роль гистамина в деятельности центральной нервной системы.

Катехоламины. В различных частях мозга обнаружены адреналин и норадреналин (Euler, 1946; Holtz, 1950). По химической структуре норадреналин является веществом, близким к адреналину и отличающимся от него отсутствием метильной группы.

Наиболее высокое содержание норадреналина Фогт (Vogt, 1954) обнаружила в гипоталамусе и в медиальных ядрах таламуса. Мозжечок содержит незначительное количество норадреналина. По ее исследованиям (Vogt, 1957), в гипоталамусе собак содержание норадреналина колеблется от 0,6 до 1,8 μg ткани, у кошек — от 0,9 до 2. В коре головного мозга кошек содержание норадреналина — 0,02—0,05 μg ткани. Ретикулярная субстанция содержит 0,3—0,4 μg .

Норадреналин содержится также и в различных участках мозга рыб (Euler, 1961). Наиболее высокие концентрации норадрена-

лина обнаружены в диэнцефальной области (0,55 γ/g), в гипоталамусе (0,44 γ/g) и в гипофизе (1,5 γ/g). В мозжечке содержание его значительно ниже (0,056 γ/g).

Используя биологические и химические методы исследования, Эйлер (Euler, 1957) установил присутствие значительных количеств адреналина и норадреналина во всех адренергических нервных структурах. Он приводит следующие данные распределения норадреналина (в γ/g) в различных нервных тканях быка:

Головной мозг	0,02 — 0,2;
Спинальный мозг	0,12;
Звездчатый симпатический ганглий	5;
Блуждающий нерв	0,1;
Узлы симпатической цепочки . . .	2,5 — 4,9.

Наиболее высокое содержание норадреналина обнаружено в селезеночном нерве — 8,5—18,5 γ/g . Из всех исследованных органов наиболее высокое содержание норадреналина обнаружено в селезенке (3—4 γ/g); наименьшее же в поперечнополосатых мышцах (0,025 γ/g).

Эйлер (1957) полагает, что норадреналин осуществляет передачу нервного импульса также и в постганглионарных волокнах симпатических нервов. Механизмы освобождения норадреналина из постганглионарных симпатических волокон еще не достаточно ясны. По мнению Эйлера, освобождение норадреналина из его связанных форм обусловлено внутриаксонными ионными сдвигами, вызывающими возникновение токов возбуждения.

Доказательством значительной роли норадреналина в нервных процессах являются следующие факты. Дегенерация нервных волокон влечет за собой исчезновение норадреналина, регенерация же нервов сопровождается появлением его. В тканях, не имеющих нервных волокон, например в плаценте, норадреналин и адреналин отсутствуют.

Вопрос о биохимии так называемых симпатических медиаторов в нервной деятельности получил глубокое развитие в работах Утевского и его сотрудников (1938, 1939, 1944, 1947, 1956, 1963). Они установили, что симпатинны представляют собой систему, состоящую из адреналина, адреналиноподобных веществ и продуктов их хиноидного обмена. Показано, что при раздражении симпатических нервов дигидроадреналин, широко распространенный почти во всех тканях организма, превращается в адреналин. Часть адреналина находится в организме в связанном состоянии с белками и освобождается при раздражении симпатических нервов. Раздражение чревного нерва приводит к увеличению секреции адреналина и норадреналина. В нормальных условиях содержание катехоламинов в крови невелико, но раздражение нервов, например раздражение чревного нерва, приводит к увеличению секреции адреналина и норадреналина. По мнению Утевского, химическими

посредниками, участвующими в реализации импульсов симпатических нервных волокон, являются адреналин и продукты его окисления. Они показали, что образование и действие этих веществ тесно связано с обменом веществ органа. В осуществлении нервной трофики особую роль занимают продукты хиноидного превращения адреналина. Эти вещества играют определенную роль не

только в передаче нервных импульсов, но и в процессах функционального взаимодействия нервной системы и эффекторных органов, в осуществлении трофического влияния нервной системы.

О значительной роли норадреналина в деятельности центральной нервной системы свидетельствуют наблюдения Маррацци (Marrazzi, 1957), который показал, что введение норадреналина и адреналина оказывает угнетающее действие на электрическую активность зрительного нерва и слуховой зоны коры головного мозга кошек. На основании этих наблюдений он делает вывод о наличии адренергических механизмов в центральной нервной системе.

Родбард и Рейнес (Rodbard a. Reines a. oth., 1954) наблюдали подъем кровяного давления при повышении

внутричерепного давления у животных с двусторонней перерезкой на шее блуждающих, симпатических нервов и спинного мозга. Фармакологический и физиологический анализ приводит авторов к выводу о гуморальной природе этого эффекта, который является результатом освобождения из мозга в кровь большого количества прессорного вещества, сходного с норадреналином.

Сравнивая чувствительность различных участков головного мозга к норадреналину с распределением норадреналина в головном мозге и установив, что высокой чувствительностью к норадреналину обладают именно те области головного мозга, в которых обнаружено значительное количество норадреналина, как это показано на рис. 6, Фогт (1957) также приходит к заключению о значительной роли норадреналина в деятельности центральной нервной системы.

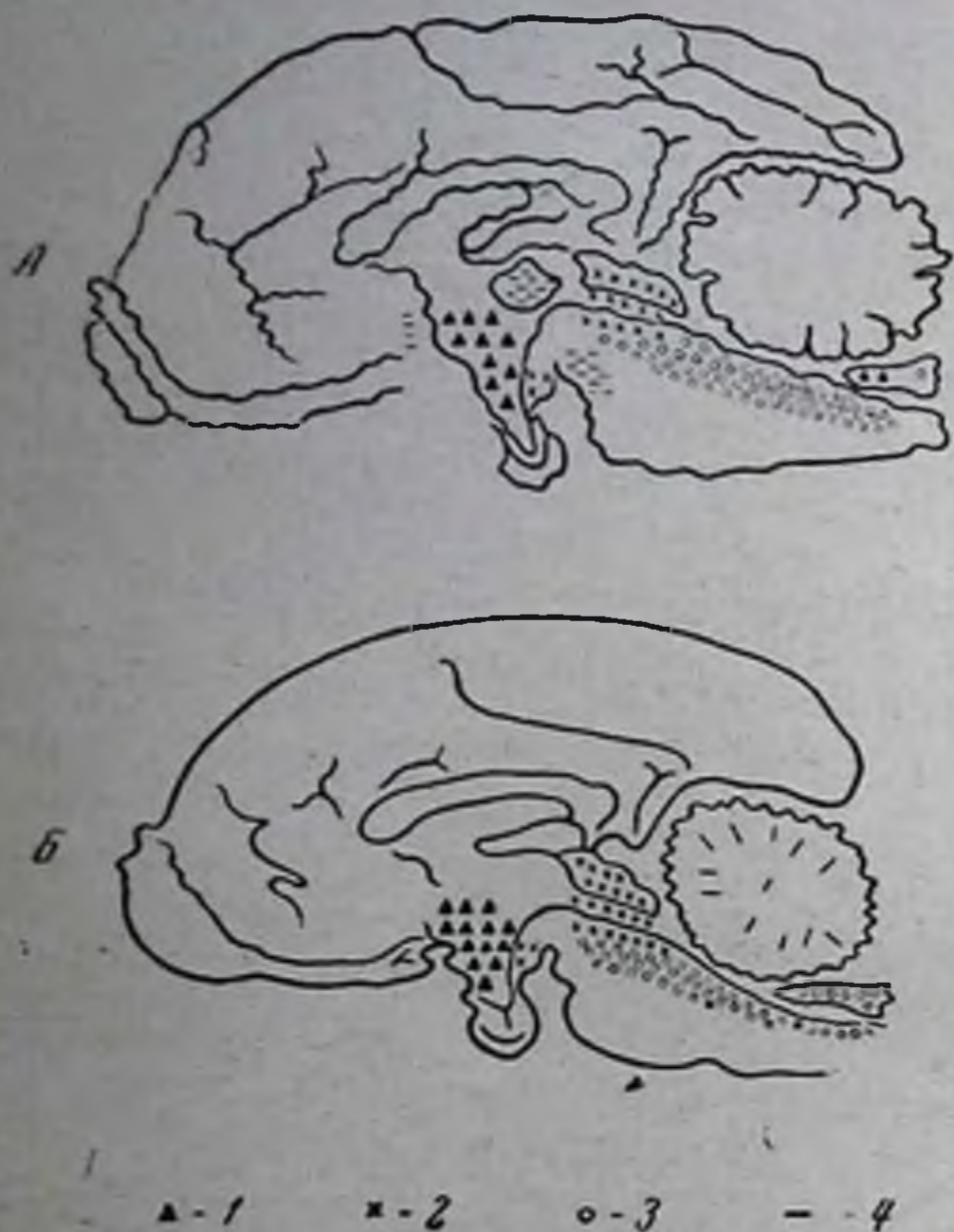


Рис. 6. Схема распределения норадреналина (А) и адреналинореактивных систем (Б) в различных отделах мозга собаки (по М. Фогт, 1954)

1 — 1 γ/g ; 2 — $> 0,4 < 1,0 \gamma/g$; 3 — $> 0,3 < 0,4 \gamma/g$; 4 — $> 0,2 < 0,3 \gamma/g$.

Изменение функционального состояния центральной нервной системы введением кофеина, эфедрина, эрготамина, никотина и других веществ сопровождается снижением содержания норадреналина в мозге.

По наблюдениям Бертлера и Розенгрена (Bertler a. Rosengren, 1959), все катехоламины: адреналин, норадреналин и допамин обнаруживаются в тех участках мозга, в которых локализованы симпатические центры.

Исследованиями Утевского и Осинской (1963) также показано, что норадреналин в наибольших концентрациях содержится в гипоталамусе и в лимбической коре головного мозга, вблизи расположения симпатических нервных образований в ретикулярной формации. Однако они приходят к заключению, что это еще не может служить основанием для утверждения, что норадреналин выполняет функцию тонизирования ядер симпатической нервной системы. Росин (1934, 1961) наблюдал укорочение рефлекса Гольца при нанесении адреналина на ромбовидную ямку лягушек, что указывает на снижение возбуждения центра блуждающего нерва.

Допамин (3-гидрокситирамин) концентрируется в структурах мозга, имеющих отношение к моторной деятельности организма, например в *Substantia nigra* и *globus pallidum*, и играет существенную роль в функции этих ядер. Так, при истощении содержания допамина в мозге введением резерпина наблюдается эффект, сходный с тем, что имеет место при поражении этих нервных образований (Bertler a. Rosengren, 1959). Магнуссон и Розенгрен (Magnusson a. Rosengren, 1963) отметили значительные изменения содержания норадреналина в спинном мозге после его перерезки в области 2-го грудного сегмента. При этом в сегментах, расположенных выше места перерезки, содержание норадреналина не изменяется, в то время как в сегментах ниже перерезки содержание норадреналина значительно снижается.

На основании этих опытов авторы делают вывод, что норадреналин является переносчиком возбуждений в спинном мозге и представляет собой нейрогормон. Эти факты с несомненностью указывают на связь адреналина и норадреналина с нервными процессами, совершающимися в центральной нервной системе и в периферических нервных образованиях.

Вещество «I». Работами Флори (Florey, 1952, 1957), Флори и Макленнан (Florey a. McLennan, 1954, 1955), Эллиот и Флори (Elliott a. Florey, 1956) обнаружено, что в ткани головного и спинного мозга содержится физиологически активное вещество, названное ими веществом «I», которое имеет определенное значение для нервной деятельности. Отмечено, что вещество «I» блокирует передачу импульсов в моносинаптических спинальных рефлекторных дугах у кошек и кроликов и вызывает состояние угнетения нейронов (Florey a. McLennan, 1955). Введение этого вещества в подмозжечковую цистерну кошки вызывает угнетение централь-

ной нервной системы, о чем свидетельствует отсутствие сокращений мышц конечностей при раздражении моторной зоны коры головного мозга (McLennan, 1957). Это вещество оказывает антагонистическое действие в отношении ацетилхолина, никотина и гистамина (Hobbiger, 1958).

На основании анализа физиологического действия фактора «I» возникло предположение, что это вещество обуславливает угнетение в центральных нейронах и имеет прямое отношение к тормозным процессам в центральной нервной системе.

Исследуя химическую природу этого вещества, Бейземор, Флори и Эллиотт (Bazemore, Florey a. Elliott, 1956) установили, что оно является γ -аминомасляной кислотой, которая была обнаружена в мозге млекопитающих Робертсом и его сотрудниками (Roberts a. oth., 1950).

Сходство физиологических свойств фактора «I» и γ -аминомасляной кислоты и однозначность эффекта, вызываемого введением этой кислоты и раздражением различных участков мозга, установленные различными авторами на различных тест-объектах (McLennan, 1957; Hobbiger, 1958; Woodbury a. Vernadakis, 1958; Terashi-Hiroshi, 1958; Purpura, Girado a. oth., 1958; Hama Mitizo, 1958; Purri, 1963), привели к выводу об идентичности фактора «I» и γ -аминомасляной кислоты.

Распределение γ -аминомасляной кислоты в различных органах неодинаково. По данным Эллиота и Джаспера (Elliott a. Jasper, 1959), в экстрактах печени, селезенки, сердца ее почти нет. В почках, икроножной мышце, моче, плазме крови, слюне, поджелудочной железе и желудке обнаружены очень малые количества этой кислоты. Высокие концентрации этого вещества обнаружены только в ткани мозга. γ -аминомасляная кислота отсутствует в периферических нервах, в симпатических ганглиях и в спинномозговой жидкости. Содержание (в γ/g) ее в разных частях нервной системы у различных животных, по данным Эллиота и Джаспера, следующее:

<i>Бык</i>	
Весь мозг	105
Кора мозга	150 — 350
Гипофиз	44
Черное вещество	640 — 930
<i>Кошка</i>	
Весь мозг	240
Белое вещество	280
Серое вещество талямуса	410
Кора мозга	640

<i>Крыса</i>	
Весь мозг	250 — 450
Кора мозга	300 — 400
Таламус и гипоталамус	240 — 520
Продолговатый мозг	80 — 320
<i>Мышь</i>	
Весь мозг (взрослой)	400
Весь мозг (новорожденной)	40

Однако существуют наблюдения, указывающие на определенные различия в действии γ -аминомасляной кислоты и фактора «I» (McLennan, 1957; Florey a. McLennan, 1959; Elliott a. Jasper, 1959; Hopour a. McLennan, 1960).

Лишшак, Эндречи и Винче (1961) установили в опытах на собаках, что γ -аминомасляная кислота в значительных количествах содержится в ткани серого вещества головного мозга. Они показали, что содержание этого вещества в мозге крыс и мышей во время стрихнинных судорог увеличивается примерно на 30%, а во время диалового наркоза — уменьшается. Местная аппликация экстракта из мозговой ткани собаки на двигательную зону коры головного мозга кошки вызывает уменьшение возбудимости коры мозга. Местное применение γ -аминомасляной кислоты, даже в концентрациях в 5—6 раз более высоких, такого действия не оказывает. На этом основании они делают вывод об отсутствии полной идентичности γ -аминомасляной кислоты и угнетающего фактора, выделенного из мозга, который, по мнению авторов, по химической структуре близок к этой кислоте.

По наблюдениям Дябловой (1962), противосудорожное действие γ -аминомасляной кислоты проявляется по отношению к определенным веществам. Так, введение этой кислоты мышам под кожу (100—200 мкг/г) или в боковые желудочки мозга (40—60 мкг/г) не снимает судорог, вызванных введением прозерина (0,3 мкг/г) или стрихнина. Четкое противосудорожное действие γ -аминомасляная кислота оказывает только в отношении кардиозола. Более того, экстракт мозга, не содержащий γ -аминомасляной кислоты, также может оказывать тормозящее влияние на центральные синапсы (McLennan, 1958).

Дальнейшие исследования показали, что кроме γ -аминомасляной кислоты в мозге содержатся и другие вещества, вызывающие торможение в центральных синапсах. Такими веществами являются глутаминовая и аспарагиновая кислоты (Brockman, Sherman a. Burson, 1957), аминномасляная кислота и β -аланин (McLennan, 1957), β -гидрокси- γ -аминомасляная кислота (Takashi-Hayashi, 1958), β -гуанидинопропионовая и γ -гуанидиномасляная кислоты (McLennan, 1959), глицилхолин и γ -аминомасляный холин (Asano, Nogo a. Kuriaki, 1960).

В отношении роли физиологически активных веществ мозга, в частности соединений γ -аминомасляной кислоты в организме, накоплено значительное количество наблюдений, представленных на Международном симпозиуме, проходившем в 1959 г. в Калифорнии, труды которого опубликованы в 1960 г. в Лондоне под названием «Inhibition in the nervous system and Gamma-Aminobutyric Acid» (Pergamon Press).

Исследования последующих лет были посвящены дальнейшему анализу химической природы веществ, обуславливающих торможение в центральной нервной системе. Егян (1961), затем Бунятян (1963), исследуя механизм угнетающего действия γ -аминомасляной кислоты на центральную нервную систему, показали, что она подавляет поглощение глюкозы мозгом. Сделано предположение о том, что это угнетение утилизации глюкозы мозговой тканью и обуславливает возникновение угнетения в центральной нервной системе, вызываемое γ -аминомасляной кислотой.

В более поздних работах (McLennan, 1961, McGeer и др., 1961) отмечено, что угнетение в передаче возбуждения через моторные нейроны спинного мозга может быть также вызвано местной аппликацией и катехоламинов (адреналина, различных изомеров норадреналина, 3-гидрокситирамина). Сравнение действия фактора «I» и различных катехоламинов выявило полную аналогию в действии фактора «I» и 3-гидрокситирамина, который также вызывает полное, но обратимое угнетение спинальных моносинаптических рефлексов. Истощение содержания катехоламинов введенным резерпином устраняет возможность воспроизведения угнетения в синапсах.

Установленные многими авторами различия в действии γ -аминомасляной кислоты и фактора «I», присутствие в ткани мозга и других соединений, обладающих аналогичным действием, приводят к заключению о множественности образующихся в ткани мозга веществ, обладающих способностью вызывать угнетение в синапсах как центральной, так и периферической нервной систем. Ни одно из этих веществ не воспроизводит полностью физиологических свойств фактора «I» (Elliott и Jasper, 1959, McLennan, 1961), за исключением 3-гидрокситирамина.

Серотонин. Многочисленными исследованиями установлено, что в организме содержится и другое физиологически активное вещество, играющее значительную роль в деятельности как периферической, так и центральной нервной системы. Речь идет о 5-гидрокситриптаме (серотонин). Это вещество широко распространено в животном мире. Оно обнаружено у млекопитающих, птиц, рыб, амфибий, рептилий, а также у многих беспозвоночных (Erspamer и Azero, 1952; Florey, 1954; Page, 1954; Welsh, 1957; Mathias, Ross и Schachter, 1960).

Присутствие серотонина в мозге впервые обнаружили Тварог и Пейдж (Twarog и Page, 1953). Изучая распределение серотонина в различных участках головного мозга, Амин и другие (Amin,

Grawford a. Gaddum, 1954) установили наиболее высокое содержание его в гипоталамусе, в промежуточном мозге и в области, непосредственно примыкающей к четвертому желудочку. В мозжечке и коре головного мозга содержание серотонина невелико.

По данным Юденфриенд, Вейсбах и Богданского (Udenfriend, Weissbach a. Bogdanski, 1957), серотонин в различных участках центральной нервной системы собак распределяется (в γ/g) следующим образом:

Хвостатое тело	1,
Гипоталамус	1,6,
Средний мозг	1,0,
Продолговатый мозг	0,6,
Таламус	0,5,
Кора головного мозга	0,17,
Мозжечок	0,07.

У кошек количество серотонина в гипоталамусе 1,78 в среднем мозге 1,23 γ/g .

Гравфорд (Grawford, 1957) приводит таблицу (табл. 2) сравнительного содержания серотонина, норадреналина и субстанции

Таблица 2

Содержание серотонина, норадреналина и субстанции «Р» в центральной нервной системе

Часть мозга	В процентах к количеству их в гипоталамусе (по данным Гравфорда)			Часть мозга	В процентах к количеству их в гипоталамусе (по данным Гравфорда)		
	серотонин	норадреналин	субстанция «Р»		серотонин	норадреналин	субстанция «Р»
Гипоталамус	100	100	100	Спинальный мозг (серое вещество)	25	16	57
Хвостатое тело	82	6	108	Средняя часть таламуса	20	23	9
Средний мозг	61	36	56	Боковые участки таламуса	0	8	7
Area postrema	73	100	330	Обонятельные луковицы	15	5	7
N. gracilis	52	11	92	Гипокампус	14	4	12
Colliculi	39	14	17				
Область 4-го желудочка	38	26	38				

Примечание. Абсолютное количество серотонина в гипоталамусе равно 330 ng/g , норадреналина — 1030 ng/g , субстанции «Р» — 120 ng/g .

«Р» в различных участках головного мозга. В мозге человека, по данным Коста (Costa, 1957), представленным на рис. 7, наибольшее количество серотонина содержится в среднем мозге и гипоталамусе, наименьшее — в коре головного мозга и мозжечке.

В крови серотонин впервые обнаружили в 1948 г. Раппорт, Грин и Пейдж (Rapport, Green a. Page, 1948) при исследовании химической природы обнаруженных ими сосудосуживающих веществ крови. Затем серотонин был обнаружен в крови человека, обезьяны, собаки, кролика, морской свинки, крысы и мыши. Наибольшее количество серотонина найдено в крови кролика (2,3 μ /мл), наименьшее же — в крови человека и мыши (0,1 μ /мл) (Чернов, 1959).

Дальнейшие наблюдения показали, что серотонин находится в форменных элементах крови, главным образом в тромбоцитах (Humphrey a. Ton, 1954; Humphrey a. Jacques, 1954; Udenfriend a. Weissbach, 1954; Hardisty a. Stacey, 1955; Paasonen a. Pletsher, 1960, Paasonen, 1961).

Роль серотонина в организме исследовали различными путями: 1) введением серотонина в организм, 2) изучением его действия на изолированные органы и системы, 3) стимулируя процесс его освобождения в организме однократным введением резерпина, 4) вызывая истощение серотонина в тканях многократным введе-



Рис. 7. Схема распределения серотонина в мозге человека (По Коста и др., 1957)

1 — от 0,1 до 0,5 μ /г серотонина; 2 — от 0,5 до 1 μ /г; 3 — от 1 до 3 μ /г; 4 — от 3 до 6 μ /г; 5 — выше 6 μ /г.

нием резерпина, 5) предохраняя серотонин от ферментативного разрушения моноаминоксидазой путем введения пропиазида. На различных тест-объектах было показано, что серотонин обладает способностью изменять функциональное состояние различных органов и систем.

Установлено, что серотонин даже в очень малых количествах вызывает сокращение гладких мышц (Page, 1952; Freiburger a. oth., 1952; Vogt, 1954), оказывает слабое сосудосуживающее действие (Reid, 1952; Erspamer, 1954; Hardisty a. Stacey, 1957), усиливает работу сердца моллюсков (Welsh, 1953; Robert a. Loveland, 1963), оказывает влияние на симпатические (Trendelenburg, 1957) и парасимпатические (Ginzler, 1957; Kosterlitz a. Robinson, 1957; Vulbring a. Lim, 1958) ганглии.

По наблюдениям Гросселин (Grosselin, 1961), серотонин в низких концентрациях (10^{-9} М) оказывает возбуждающее действие, повышая частоту ударов боковых ресничек *Mytilus edulis*.

Керкут и Уокер (Kerkut a. Walker, 1961), исследуя зависимость действия различных веществ от их концентрации, указывают, что серотонин в концентрации 10^{-9} г/мл вызывает возбуждение электрических потенциалов изолированных нервных клеток беспозвоночных.

Коштоянц (1963) отметил повышение чувствительности периферического ганглия улитки к афферентным импульсам под влиянием серотонина. В связи с активированием нервных структур ганглия слабые электрические раздражения, не способные вызывать сокращение ноги улитки, вызывает таковые после обработки ганглия серотонином.

Козелин, Моор и Мильтон (Cosselin, Moore a. Milton, 1962), основываясь на высокой чувствительности боковых ресничек *Mytilus edulis* к серотонину ($5 \cdot 10^{-10}$ М), приходят к заключению, что серотонин является возбуждающим гормоном только у моллюсков. Трахеальные реснички крыс, мышей и морских свинок угнетаются серотонином. Отмечено также, что серотонин оказывает значительное влияние на окончания афферентных нервов (Schneider a. Vonkman, 1954; Ginzler a. Kottegoda, 1954; Paintal, 1955).

Возбуждающее влияние серотонина на рецепторы дуги аорты собак было отмечено Маккубином, Гринном и др. (McCubbin, Green, Salmoiraghi, Page, 1956). При введении 15—70 μ /кг серотонина в полость левого желудочка сердца кошкам Гилев (1963) зарегистрировал возникновение медленной низкоамплитудной импульсации в сердечных волокнах шейного ствола блуждающего нерва, вызванной раздражением хеморецепторов коронарных сосудов. Наоборот, введение серотонина в наружную яремную вену кроликов сопровождается снижением амплитуды потенциалов афферентных нервных волокон абдоминального ствола блуждающего нерва (Douglas a. Ritchie, 1957).

При введении серотонина в боковые желудочки мозга собак Фельдберг и Шервуд (Feldberg a. Sherwood, 1953) отметили снижение общей активности животного вследствие гипотонии скелетных мышц. Развитие мышечной слабости при введении 75—500 μ серотонина отметил Стасей (Stacey, 1959). Затем Куртис и Девис (Curtis a. Davis, 1961), вводя электрофоретически серотонин в отдельные участки мозга кошек, зарегистрировали угнетение ортодромно вызванных ответов нейронов. Они отметили, что серотонин оказывает более сильное угнетающее действие, по сравнению с действием креатинина, буфотенина, норадрепалина, адреналина, 3-гидрокситирамина и *l*-глутаминовой кислоты.

По наблюдениям Маррацци и Харт (Marrazzi a. Hart, 1955), а также Глюкман, Харт и Маррацци (Gluckman, Hart a. Marrazzi, 1957), введение серотонина в общую сонную артерию вызывает угнетение рефлексов, что рассматривается как свидетельство действия серотонина на синапсы центральной нервной системы.

Ревзин и Коста (Revsin a. Costa, 1960) отметили, что введение

в вену 50 μ /кг серотонина вызывает снижение амплитуды вызванных потенциалов гипокампуса. Действие серотонина проявляется уже через 10 сек. после его введения. Наблюдаемое при этом апное авторы объясняют влиянием серотонина на каротидный синус. Изменение же электрической активности мозга, по мнению авторов, является результатом прямого действия серотонина на центральную нервную систему.

Однако вопрос о механизме возникновения изменений в центральной нервной системе при введении серотонина в кровь остается неясным. Так, Коста и Априсон (Costa a. Aprison, 1958) отметили, что введенный в кровь серотонин в слабой степени проникает в мозг. Благодаря существованию гемато-энцефалического барьера только 1% введенного в кровь серотонина обнаруживается в ткани мозга. Учитывая это, Келля, Смитис, Булл и Леви (Koella, Smythies, Bull a. Levi, 1960) считают вывод о прямом действии на центральную нервную систему введенного в кровь серотонина мало обоснованным. Изучая изменения электроэнцефалограммы у кошек, Келля, Смитис и др. показали, что серотонин, введенный в денервированный каротидный синус, не вызывает обычных изменений электроэнцефалограммы. На основании этого факта, авторы полагают, что эти изменения являются следствием возбуждающего действия серотонина на хеморецепторы каротидного синуса (Koella a. Czigman, 1963).

О значительной роли серотонина в изменении возбудимости каротидного синуса свидетельствуют наблюдения Скипнера и Уелана (Skinner a. Whelan, 1962). Они отметили, что введение 4—50 μ серотонина в сонную артерию вызывает гиперпноэ. Такое же действие вызывает введение серотонина в вену. Изменение дыхания авторы рассматривают как следствие влияния серотонина на хеморецепторы каротидного синуса. Это положение подтверждается тем, что денервация синуса устраняет действие введенного в кровь серотонина. Отмечено, что серотонин имеет отношение также и к деятельности нервно-мышечного аппарата.

Хилл и Ушервуд (Hill a. Usherwood, 1961) при исследовании влияния серотонина на передачу возбуждения в мионевральных синапсах *Locust Schistocerca Gregaria* наблюдали, что смачивание нервно-мышечного препарата в растворе серотонина в концентрации 10^{-2} М. удлиняет время передачи возбуждения в синапсах. В то время как потенциал действия нерва и реактивность мышечных волокон к электрическому раздражению не изменяются, ответ мышечного волокна на раздражение нерва, после обработки препарата серотонином, исчезает. Однако применявшаяся авторами методика исследования (погружение препарата в раствор серотонина, высокая концентрация серотонина) исключает возможность сделать вывод о роли серотонина в передаче возбуждения через мионевральные синапсы в целом организме, где содержание серотонина значительно ниже.

Хойле и Лови (Hoyle a. Lowy, 1956) наблюдали, что обработка серотонином мышц сгибателей гастроподов вызывает длительные серии ритмических сокращений в ответ на прямое раздражение катодом.

Возникновение длительных ритмических сокращений мышц наблюдала Тварог (Twarog, 1960) под влиянием серотонина. Кроме того, серотонин вызывает появление больших спайкоподобных электрических потенциалов мышц разгибателей.

Установлено также, что изменение функционального состояния центральной нервной системы сопровождается выделением в кровь или в перфузионную жидкость серотонина. Этот эффект был отмечен Тейлор и Пейдж (Taylor a. Page, 1951, 1955) при раздражении центрального конца перерезанного блуждающего нерва у собак в условиях перерезки обоих блуждающих нервов и спинного мозга на уровне S_6 .

Бенетато, Василеску и др. (Benetato, Vasilescu, Miulescu, Grosu, Stefanescu a. Bubulanu, 1958) методом перфузии изолированной головы собаки, при сохранении всех нервных связей, исследовали электроэнцефалограмму, зрачковый рефлекс, дыхание до и после введения в ток перфузионной жидкости адреналина и норадреналина или после раздражения головного конца перерезанного блуждающего нерва. Отмечено, что через 1—1,5 часа после начала перфузии наступает снижение амплитуды потенциалов на электроэнцефалограмме. Введение адреналина или норадреналина в дозе 20 γ активирует сниженную электрическую активность мозга. После введения резерпина действие адреналина и норадреналина не проявляется. При этом содержание норадреналина в перфузате мозга возрастает с 2,2 до 6,7 γ . Раздражение центрального конца блуждающего нерва вызывает повышение в перфузате мозга серотонина с 0,382 γ на 100 мл до 0,571 γ на 100 мл.

Пользуясь той же методикой перфузии головы собаки, Бенетато, Томут, Грозу, Е. Бубуяну и Улунту (1959) исследовали содержание различных физиологически активных веществ в перфузате мозга при раздражении блуждающего нерва, нерва Геринга или при сдавливании общих сонных артерий. Отмечено, что раздражение афферентных нервов вызывает, наряду с изменением кровяного давления, также и изменение содержания ацетилхолина, серотонина и норадреналина в перфузионной жидкости, оттекающей от мозга. После добавления атропина к перфузионной жидкости, питающей мозг, выделение норадреналина из мозга прекращается. Резерпин не тормозит выделение из мозга ацетилхолина, но уменьшает выделение серотонина и норадреналина. У собак, обработанных резерпином, раздражение блуждающего нерва не вызывает выделения серотонина в перфузионную жидкость.

Ангелуцци (Angelucci, 1956) при перфузии спинного мозга лягушки раствором, содержащим различные вещества, исследовал спинномозговые рефлекс — сокращение мышц одной конечности

в ответ на раздражение мышц другой конечности. После раздражения в перфузате или в ткани мозга исследовали содержание различных физиологически активных веществ. В перфузате, как и в ткани мозга, в нормальных условиях обнаружены вещества, вызывающие сокращение спинной мышцы пиявки, кишки морской свинки и матки крыс. Введение в перфузионную жидкость различных веществ: ацетилхолина, адреналина, норадреналина, серотонина, гистамина, вещества «Р», гексаметония, атропина, диэтиламида лизергиновой кислоты, эзерина, хлорпромазина, тубокурарина, никотина и морфия изменяет функциональное состояние спинного мозга. При анализе полученного материала Ангулуци приходит к выводу о том, что рефлекторная возбудимость спинного мозга связана с освобождением, по крайней мере, трех веществ: ацетилхолина, субстанции «Р» и серотонина. Особая роль отводится серотонину, так как предварительная обработка спинного мозга резерпином в разведении 10^{-7} или диэтиламидом лизергиновой кислоты в разведении 10^{-6} значительно изменяет интенсивность рефлекторно вызванного сокращения мышц. При этом резерпин угнетает рефлекс, а диэтиламид лизергиновой кислоты устраняет действие резерпина и восстанавливает интенсивность рефлекторного сокращения мышц.

Вопрос о физиологической роли серотонина в организме как в условиях его нормального функционирования, так и при патологических состояниях еще не достаточно ясен. Тем не менее, общепризнанным является положение о значительной роли его в деятельности центральной и периферической нервных систем.

Так, Уэльш (Welsh, 1953, 1957) и Тварог (Twarog, 1954) приходят к заключению, что серотонин является нейрогуморальным регулятором, который играет более значительную роль в организме, чем катехоламины или гистамин. Доказательством этого они считают тот факт, что серотонин вызывает изменение работы сердца моллюска *Venus mercenaria* в концентрациях 10^{-10} М, 10^{-9} М, в то время как катехоламины так же, как и гистамин, вызывают ту же реакцию в дозах 10^{-4} М.

Броди и Шор (Brodie a. Shore, 1957) полагают, что роль серотонина заключается в передаче возбуждения в синапсах субкортикальных отделов центральной нервной системы. Освобождаясь в минимальных количествах в синапсах, серотонин действует как химический медиатор, подобно ацетилхолину деполяризуя постсинаптическую мембрану.

Изучая механизмы передачи возбуждения в синапсах вегетативных ганглиев и центральной нервной системы, Маррацци и Харт (1955, 1958) установили, что серотонин обладает мощным угнетающим влиянием на центральную нервную систему. По силе своего действия серотонин в 25—30 раз превышает угнетающее влияние эпинефрина. На основании этих наблюдений они приходят к выводу, что серотонин, нормально присутствующий в мозге,

выполняет роль гуморального ингибитора в центральной нервной системе.

Вулей и Шоу (Woolley a. Shaw, 1954) считают, что серотонин имеет непосредственное отношение к деятельности коры головного мозга как у здоровых людей, так и у людей с нарушениями психики. Такую же роль отводит серотонину и Маррацци (Marrazzi, 1957), полагая, что серотонин вызывает нарушение нормальной активности нейронов вследствие торможения или задержки нормального потока импульсов из высших, контролирующих отделов центральной нервной системы.

Вулей и Шоу (1954, 1957) показали, что пульсация олигодендроцитов в тканевых культурах стимулируется серотонином. Этот эффект блокируется диэтилпирамидом лизергиновой кислоты и другими антагонистами серотонина. На этом основании они считают, что пульсация этих клеток в организме осуществляется серотонином, благодаря ритмическому освобождению его из связанного состояния в самих клетках. Избыток серотонина, возникающий при различных нарушениях его обмена, может вызвать тетаническое сокращение этих структур. Полагая, что глиальные клетки принимают участие в циркуляции экстраваскулярной жидкости в центральной нервной системе, нарушение их деятельности может обусловить возникновение психических заболеваний.

Физиологически активные вещества неизвестной химической природы. Из приведенного материала явствует, что в ткани мозга содержатся различные вещества, обладающие определенной физиологической активностью и оказывающие значительное влияние на деятельность центральных и периферических нервных структур.

Сюда относятся: ацетилхолин, гистамин, адреналин, норадреналин, 3-гидрокситирамин, полипептид, названный «субстанцией Р», различные соединения γ -аминомасляной кислоты и 5-гидрокситриптамин (серотонин).

Кроме того, в ткани мозга различных животных обнаружены физиологически активные вещества, химическая природа которых не выяснена.

Мартини и другие (Martini a. oth., 1952) выделили из ткани мозга вещество, сходное с кетостероидами, которое вызывает снижение тонуса гладких мышц брюшины и скелетных мышц задних конечностей.

Лембек (Lembek, 1953), Копера и Лазарини (Копера a. Lazarini, 1953) установили, что в экстрактах различных частей головного и спинного мозга имеется вещество, вызывающее контрактуру гладких мышц. Это вещество не ацетилхолиновой и не гистаминовой природы. Харрис и Хольтон (Harris a. Holton, 1953) выделили из различных частей головного мозга сосудорасширяющее вещество, которое не является ни ацетилхолином, ни гистамином.

Пфейфер и Патаки (Pfeifer a. Pataky, 1955), Патаки и Пфейфер (Pataky a. Pfeifer, 1955) обнаружили в ткани мозга, мышц и в крови у различных животных (кролики, крысы, морские свинки, кошки, собаки и свиньи) вещество, которое способно блокировать действие ацетилхолина на сердце, на гладкие мышцы и на кровяное давление. Наиболее значительное количество этого вещества обнаружено в мозге главным образом в таламусе и в сером веществе коры головного мозга. Они указывают, что по химической природе это вещество отличается от уже известных веществ, имеющих в экстрактах тканей.

Гросслянд и Митчелл (Grossland a. Mitchell, 1956) обнаружили присутствие в ткани мозга, кроме ацетилхолина, вещества, принимающего участие в передаче нервных импульсов в центральной нервной системе. Исследовалось действие экстрактов ткани ствола мозга, мозжечка и зрительных бугров на электрическую активность мозжечка децеребрированных кроликов. Отмечено, что введение в сонную артерию экстрактов различных участков мозга вызывает появление быстрых электрических разрядов высокой амплитуды, которые регистрируются уже через 10 сек. после введения экстрактов и длятся 15—45 сек.

Анализ природы этих веществ приводит авторов к выводу, что наблюдавшийся эффект не может быть объяснен присутствием ацетилхолина, пропионилхолина, фосфорилхолина, серотонина, симпатинов, субстанции «Р» или аденозинтрифосфорной кислоты. Высокая чувствительность мозжечка к гистамину и значительное количество его в ткани мозжечка используются авторами как основание для предположения о возможном участии гистамина в наблюдавшемся ими эффекте.

Затем Лиссак и Эндрози (Lissak a. Endrozi, 1956) обнаружили в водной фракции ткани мозга вещество, которое тормозит сокращение прямой мышцы живота лягушки, вызванное ацетилхолином, и тормозит действие адреналина на сердце. Но во время возбуждения в крови животного обнаруживается вещество, повышающее чувствительность к ацетилхолину.

Способность экстрактов мозга снижать тонус гладких мышц и устранять контрактуру мышц, вызванную ацетилхолином или аденозинтрифосфатом, наблюдал Форбес (Forbes, 1956).

Наоборот, Батташария, Фельдберг и Фогт (Battacharya, Feldberg a. Vogt, 1957) обнаружили в спинномозговой жидкости человека и кошек и в экстрактах ткани мозга морских свинок вещество, сенсibiliзирующее прямую мышцу живота лягушки к ацетилхолину.

Кёхлин (1959) установил, что в ткани головного мозга и седлищных нервов животных (кролики и телята) содержится вещество, усиливающее процесс регенерации нервной ткани. При ежедневном введении экстрактов мозга или нервов время регенерации сокращается с 20—24 до 6—8 дней. Они отметили существование

в этих экстрактах двух действующих на регенерацию факторов, один из которых стимулирует, а другой угнетает ее. Стимулирующее действие экстрактов проявляется при разведении экстрактов нервной ткани. Неразведенные экстракты оказывают угнетающее влияние на процесс регенерации.

Применяя метод хроматографического разделения экстрактов мозга, Тон (Ton, 1963) установил, что в мозге содержатся вещества, вызывающие сокращение атропинизированных гладких мышц кишечника различных животных. По химической природе эти вещества не являются серотонином, ацетилхолином, гистамином, норадреналином или субстанцией «Р». По характеру действия все выделенные фракции мозга Тон делит на три группы: вещество «А», вещество «В» и вещество «С». Вещество «А» — термостабильно, особенно в щелочной среде, вызывает слабое сокращение гладкой мускулатуры, разрушается реактивом Паули, фенилизоцианатом и иодистым натрием. Вторая фракция экстрактов, вещество «В», относится к липофосфопептидам и разрушается фосфатазой и химотрипсином. В присутствии атропина, мепирамина или диэтиламида лизергиновой кислоты теряет способность вызывать сокращения гладких мышц кишки морской свинки. Тот факт, что в присутствии анестезирующего вещества, нуперкаина, фракция «В» также не проявляет своего действия на гладкую мускулатуру, приводит автора к мысли, что это вещество влияет на нервные структуры.

Действие фракции «С» на гладкие мышцы сохраняется в присутствии атропина, мепирамина, диэтиламида лизергиновой кислоты, нуперкаина или гексаметония. Роль этих веществ в нервной деятельности неясна.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Таким образом, в различных частях центральной нервной системы и в периферических нервных образованиях обнаружено значительное количество различных физиологически активных веществ, воспроизводящих явления возбуждения или торможения в синапсах центральной нервной системы, в вегетативных ганглиях и в рецепторных нервных образованиях. Обнаружение этих веществ в ткани мозга и в крови, оттекающей от него, количественные изменения этих веществ при различных функциональных состояниях центральной нервной системы, связь между распределением физиологически активных веществ в центральной нервной системе и чувствительностью этих отделов мозга к тому или иному веществу, изменение функционального состояния центральной нервной системы при введении этих веществ извне свидетельствуют о значительной их роли в деятельности центральной и перифери-

ческой нервной систем, хотя вопрос о механизмах участия этих веществ в нервной деятельности еще не достаточно исследован.

Ярко выраженная физиологическая характеристика позволяет разделить эти вещества на вызывающие возбуждение или угнетение в различных отделах центральной нервной системы и на периферии.

Следует подчеркнуть, что в изучении дистантной роли различных физиологически активных веществ, образующихся в организме, кроме их фармакологической характеристики, необходимо учитывать также и особенности их действия как составной части сложного комплекса гуморальных регуляторов.

В организме индивидуальные особенности каждого из этих веществ взаимно интегрируются присутствием ряда других веществ. В этом взаимодействии характер участия отдельного компонента может оказаться значительно измененным. Это положение доказано многочисленными работами различных авторов. Из результатов исследований Бабского и его сотрудников видно, что некоторые вещества, образующиеся в организме, способны значительно изменить чувствительность мышц к ацетилхолину. Эти вещества имеются как в мозговой ткани животного (Голубцова и Минаев, 1948; Бабский, 1948), так и в скелетных мышцах. Сюда относятся фосфорилированные соединения, играющие в химизме мышц и мозга важную роль. Так, например, аденозинтрифосфат сенситивизирует спинную мышцу пиявки и прямую мышцу живота лягушки к ацетилхолину, в результате чего сокращения мышц значительно усиливаются (Бабский, Кореневская и Минаев, 1945; Минаев, 1946). Такое же действие оказывают адениловая кислота и пирофосфат при совместном применении их с ацетилхолином. Аденилдифосфат, адениловая кислота, аденозин, инозиновая кислота, ортофосфат, гексоди- и гексомонофосфорная, креатинфосфорная кислота, фосфорилированные сахара также повышают силу сокращения мышцы на ацетилхолин, хотя значительно слабее, чем аденозинтрифосфорная кислота (Бабский и Минаев, 1947; Бабский, 1948; Степаненко, Минаев и Силаев, 1948). Таким же свойством повышать ацетилхолиновые сокращения мышцы обладают тиамин и его фосфорилированные производные (Бабский и Минаев, 1948).

В работах Коштоянца и его сотрудников (1954, 1955, 1958) было показано, что чувствительность мышц к ацетилхолину связана с сульфгидрильными группами тканевых белков и с нуклеиновыми кислотами, блокирование или освобождение которых значительно отражается на эффекте действия ацетилхолина. Далее Лисак и Эндрозци (1956) показали, что во время сильного возбуждения животного в крови появляется вещество, которое повышает чувствительность животного к ацетилхолину и блокирует прессорное действие адреналина на сердце. Батташариа, Фельдберг и Фогт (1957) наблюдали, что проявление реакции органа на ацетилхолин

связано с присутствием в тканях веществ, сенсibiliзирующих их к ацетилхолину. Как отметили японские авторы (Mazahiro, Fujino, Tatsnaki, Matzushima и др., 1960), добавление к раствору ацетилхолина в концентрации 10^{-7} , $2 \cdot 10^{-3}$ M усиливает сокращение скелетных мышц кролика, вызванное электрическим раздражением в присутствии аденозинтрифосфата. По наблюдениям Брандон и Бойд (Brandon a. Boyd, 1961), ацетилхолин влияет на освобождение норадреналина из селезенки. У кошек с перерезанными селезеночными нервами через канюлю, вставленную в артерию селезенки, вводили 1,5 мг ацетилхолина, разведенного в плазме крови этого же животного, и в течение 40 сек. брали кровь из селезеночной вены. В крови, оттекающей от селезенки, определяли содержание норадреналина по изменению кровяного давления у крыс с перерезанным спинным мозгом. С целью блокирования никотинового и мускаринового действия ацетилхолина опыт проводился при введении атропина и гексаметония. Было отмечено, что введение ацетилхолина вызывает повышение содержания норадреналина в крови, оттекающей от селезенки. Аналогичные факты были отмечены также и в отношении гистамина. По наблюдениям Путиной (1949), гистамин повышает синтез ацетилхолина в ткани предсердий лягушки и выход его в окружающую жидкость. Демпи (1952) наблюдал, что ацетилхолин активирует гистидиндекарбоксилазу головного мозга морских свинок. Гедеваншвили (1956) обнаружил, что введение при помощи ионофореза в одну конечность животного гистамина вызывает изменение содержания ацетилхолина в другой конечности. Гистамин, как показала Фогг (1957), освобождает катехоламины из хромофинных клеток. Введение гистамина крысам вызывает снижение адреналина и норадреналина в надпочечниках (Рапопорт, Кричевская и Зубкова, 1963). Фотино и Берцеану (Fotino a. Berceanu, 1960) установили взаимное потенцирование действия гистамина и ацетилхолина в отношении интенсивности сокращений гладких мышц матки морской свинки.

Стимуляция диэнцефальных центров гистамином, по наблюдениям Леконт (Lecomte, 1960), связана с освобождением адреналина из надпочечников.

Показано также, что уровень гистамина в крови и тканях находится под контролем адреналина. Так, по наблюдениям Штауба (Staub, 1948), введение в вену людям адреналина или симпатолы вызывает повышение гистамина в плазме крови на 200—500%. Предварительное введение антигистаминных препаратов устраняет развитие гистаминемии при введении адреналина. Учитывая, что адреналин и продукты его окисления (адренохром) обладают способностью освобождать гистамин, наблюдавшееся ранее повышение содержания гистамина в крови после введения адреналина объясняется влиянием на ткани метаболитов адреналина (Kuschinsky, Hill a. Schimassek, 1952).

Кроме того, адреналин, гистамин и ацетилхолин в зависимости от условий могут оказать двойное действие на ткани. По наблюдениям Шарма (Sharma, 1958), предварительная обработка изолированного отрезка кишки кролика ацетилхолином (10^{-4}) в анаэробных условиях извращает действие адреналина. При этом адреналин вызывает не расслабление, а сокращение гладкой мускулатуры.

Аналогичные факты были отмечены и в отношении других физиологически активных веществ. Так, Хоббигер (Hobbiger, 1958), затем Акира, Инуи и др. (Akira, Inoue и др., 1960) наблюдали, что γ -аминомасляная кислота действует как антагонист серотонина, значительно снижая чувствительность к нему гладких мышц кишечника. γ -аминомасляная кислота оказывает антагонистическое влияние также и на эффект, вызываемый гистамином и ацетилхолином.

Такахаша, Икеда и др. (Takahashi, Ikeda, Itaya a. Koshino, 1961), изучая влияние γ -аминомасляной кислоты на сокращения гладких мышц, вызванные ацетилхолином, серотонином и гистамином, также отметили снижение действия этих веществ после обработки препарата γ -аминомасляной кислотой. Наиболее значительное антагонистическое влияние γ -аминомасляная кислота оказывает на вызванное серотонином сокращение гладкой мускулатуры. На сокращения же, вызванные ацетилхолином или гистамином, действие γ -аминомасляной кислоты проявляется слабее.

Спектор и Уиллугби (Spector a. Willoughby, 1957) при исследовании механизмов развития отека обнаружили, что в сыворотке крови содержится вещество, которое тормозит действие серотонина на проницаемость. По наблюдениям Доменико Де-Маио (Domenico De-Maio, 1959), адреналектомия вызывает повышение серотонина в ткани мозга и снижение его в сыворотке крови до 60%, по сравнению с нормальным уровнем. Как показала Тварог (Twarog, 1960), серотонин в концентрации 10^{-7} M изменяет реакцию мышц на ацетилхолин. В присутствии серотонина ацетилхолин вызывает непрерывный ряд спайкоподобных электрических разрядов.

Такахаша и Икеда (Takahashi a. Ikeda, 1961) установили угнетающее действие серотонина на холинестеразную активность сыворотки крови и серого вещества мозга. Физиологически активный полипептид, вещество «Р», как показали Белеслин и Вараги (Belleslin a. Varagie, 1960), в дозе 3—10 ед. усиливает сокращение гладких мышц кишечника, вызванное ацетилхолином. Большие дозы этого вещества (10—30 ед.) тормозят ацетилхолиновое сокращение мышц.

В дозе 30—70 ед. вещество «Р» снижает сокращение гладких мышц, вызванное серотонином, но не изменяет сокращения, вызванного гистамином.

Эллиотт (Elliott, 1963) наблюдал, что введение крысам щелочного экстракта почек вызывает снижение содержания гистамина

в селезенке крыс в среднем на 33%. Введение же резерпина снижает содержание гистамина на 90%. Аналогичное действие оказывают резерпин и щелочной экстракт почек на содержание гистамина в селезенке кроликов. После введения экстракта почек содержание гистамина в селезенке кроликов снижается на 34%, а после введения резерпина — на 90%.

Основная мысль, для обоснования правильности которой приведены эти наблюдения, заключается в том, что сложность нейрогуморальных механизмов регуляции функций в организме обусловлена не только фармакологическими свойствами того или иного вещества, но и его взаимодействием с другими биогенными веществами и с реагирующим субстратом ткани.

Благодаря наличию ряда различных веществ, конечный эффект действия каждого из них представляет собою интегрированное выражение взаимодействия всех веществ между собой и с объектом их влияния. На основании многочисленных исследований это положение сформулировано как учение о непосредственной внутренней среде организма и факторах, ее регулирующих (Штерн, 1947). Развивая это учение, Штерн и ее сотрудники показали необходимость учитывать многообразие образующихся в организме физиологически активных веществ, принимающих участие в регуляции функций различных органов. В этих процессах принимают участие не только специфические продукты жизнедеятельности желез внутренней секреции, но и другие неспецифические продукты обмена тканей. Всю совокупность специфических и неспецифических продуктов метаболизма тканей Л. С. Штерн назвала «метаболитами». Выяснение роли гуморальных механизмов в деятельности организма может успешно развиваться только при использовании как метода химического выделения отдельных ингредиентов, так и изучения физиологической роли всего комплекса метаболитов.

ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ВЕЩЕСТВ МОЗГА, СТИМУЛИРУЮЩИХ РАБОТУ УТОМЛЕННЫХ МЫШЦ, МЕХАНИЗМ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Из работ, приведенных ранее, видно, что в ткани мозга содержится большое количество веществ, обладающих значительной физиологической активностью.

При определенных условиях физиологически активные вещества обнаруживаются также и в крови, оттекающей от мозга, как и в перфузатах его. Эти факты дают основание полагать, что все эти вещества играют определенную роль в деятельности самой центральной нервной системы и различных органов.

При экстрагировании ткани мозга в солевой раствор Рингера переходят также и вещества, обладающие способностью стимулировать работу утомленного нервно-мышечного аппарата. Представляет несомненный интерес выяснить, присутствием каких веществ обуславливается стимулирующая активность экстрактов и метаболитов мозга. Отсутствие литературных данных по этому вопросу вызывает необходимость более подробно изложить собственные наблюдения.

Нами изучалась роль: 1) высокомолекулярных белковых веществ, 2) неорганических соединений, 3) углеводов, 4) ацетилхолина, 5) адреналина и норадреналина, 6) субстанции «Р», 7) серотонина.

Испытание активности экстрактов мозга собак, кошек и белых крыс проводилось на изолированном нервно-мышечном препарате лягушки при перфузии растворов через кровеносные сосуды и на целом организме при введении растворов в вену. Для приготовления экстрактов и метаболитов брали большие полушария и стволочную часть мозга. Мозжечок, гипофиз и продолговатый мозг удаляли.

Утомление мышц достигалось ритмическими раздражениями седалищного нерва разрядами конденсатора 0,25 мф с частотой 40—60 в минуту, подаваемыми на препарат через индукционную катушку.

**ВЛИЯНИЕ БЕЗБЕЛКОВОЙ ФРАКЦИИ
МЕТАБОЛИТОВ МОЗГА (УЛЬТРАФИЛЬТРАТ) НА РАБОТУ УТОМЛЕННЫХ
ИЗОЛИРОВАННЫХ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ЛЯГУШКИ**

Экстрагирование ткани мозга проводилось раствором Рингера в отношении 1:5, в течение 15—20 мин., при насыщении кислородом и температуре 37—38°. Экстракт делили на две части, одна из которых подвергалась ультрафильтрации, а другая служила контролем. Оба раствора испытывали на одном и том же нервно-мышечном препарате, при непрекращающемся раздражении нерва.

Освобождение полученных метаболитов мозга от крупномолекулярных соединений достигалось фильтрацией под вакуумом при температуре +2—+4°, через ультрафильтр, покрытый слоем коллодия. Отсутствие белков в ультрафильтрате проверялось реакцией с сульфосалициловой кислотой.

Как видно в табл. 3, ультрафильтрат мозга сохраняет способность стимулировать работу утомленных мышц. Остаток же после фильтрации, доведенный до соответствующего объема раствором Рингера, не вызывает стимуляции работы мышц.

Таблица 3

Влияние метаболитов мозга и их ультрафильтрата на работу утомленного нервно-мышечного препарата

№ опыта	Метаболиты мозга			Ультрафильтрат		
	до пропуска	при пропуске	изменения, %	до пропуска	при пропуске	изменения, %
Высота сокращений мышц, мм						
Серия I						
1	3	4	+33	5	7	+40
2	3	6	+100	5	7	+40
3	7	13	+85	3	5	+66
4	4	5	+25	8	9	+12
5	3	4	+33	16	19	+18
6	2	6	+200	4	12	+200
7	5	9	+80	6	7	+16
	Ультрафильтрат			Остаток после фильтрации		
Серия II						
1	4	12	+200	6	9	+50
2	5	6	+20	1	1	0
3	2,5	5	+100	3	3	0
4	6	18	+200	5	2	0
5	6	7	+16	2,5	2,5	0

Примечание. В табл. 3, 4, 5, 6, 9, 10 отсутствие стимулирующего эффекта обозначено — 0, так как действие исследуемых веществ проверялось на фоне непрекращающегося раздражения нерва и снижении сокращений мышц было результатом постепенно развивающегося утомления.

Эти опыты, следовательно, показывают, что способность экстрактов мозга усиливать работу утомленного нервно-мышечного аппарата не связана с белками, а обусловлена веществами низкомолекулярной природы.

Как видно из представленной табл. 4, метаболиты мозга после выпаривания и сжигания в муфельной печи утрачивают способность оказывать стимулирующее влияние на работу утомленных мышц. Зольный остаток метаболитов мозга не вызывает усиления сокращений утомленных мышц, в то время как контрольный раствор, испытанный на том же самом нервно-мышечном препарате, повышает сокращения мышц в среднем на 261%, по сравнению с исходным уровнем их сокращений.

Таблица 4

Влияние метаболитов мозга и их зольного остатка на работу утомленного нервно-мышечного препарата

№ опыта	Метаболиты мозга			Зольный остаток		
	до пропускания	при пропускании	изменение, %	до пропускания	при пропускании	изменение, %
Высота сокращений мышц, мм						
1	5	9,5	+80	6	5	0
2	2	7	+250	6	5	0
3	5	8	+60	2	2	0
4	1	4	+300	1,5	1	0
5	2	3	+50	2,5	3	+20
6	3	7	+133	3	2	0
7	1	11	+1000	4	3,5	0
8	5	16	+220	5	2	0

Чтобы избежать потери летучих веществ при выпаривании и сжигании, выпаривание раствора производилось при конденсировании образующихся паров. Исследование активности всех полученных фракций проводилось на одном и том же нервно-мышечном препарате. Контролем служил тот же раствор, часть которого была использована для выпаривания. К сухому остатку добавлялась бидистиллированная вода до объема, взятого для выпаривания. К охлажденным конденсированным парам добавлялось соответствующее количество солей. РН всех растворов доводилось до 7,3—7,4.

Результаты этих наблюдений представлены на табл. 5.

Как видно из табл. 5, сухой остаток раствора метаболитов, как и конденсированные пары, полученные при выпаривании раствора или его ультрафильтрата, не оказывают стимулирующего действия на работу нервно-мышечного препарата, в то время как контрольный раствор, или ультрафильтрат его, оказывает обычное стимулирующее влияние.

Влияние различных фракций раствора метаболитов мозга на работу утомленного нервно-мышечного препарата

№ опыта	Сухой остаток			Конденсированные пары			Нативный раствор		
	до пропускания	при пропускании	изменения, %	до пропускания	при пропускании	изменения, %	до пропускания	при пропускании	изменения, %

Высота сокращений мышц, мм

1	2	2	0	3	2	0	3	4	+33
2	3	3	0	4	3	0	5	12	+140
3	3	3	0	5	3	0	3	10	+233
4	3	3	0	4	1	0	—	—	—
5	5	3	0	5	5	0	1	3	+200
6	7	5	0	9	4	0	4	11	+175
7	4	4	0	8	4	0	—	—	—
8	7	4	0	5	3	0	—	—	—

Отсутствие стимуляции работы нервно-мышечного аппарата при действии зольного остатка или сухого остатка, полученного после выпаривания раствора, указывает на то, что стимулирующее действие обусловлено веществами органической природы и не связано с солевым составом исследуемого раствора.

РОЛЬ УГЛЕВОДОВ (РЕДУЦИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ)
В СТИМУЛИРУЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКТОВ МОЗГА
НА РАБОТУ МЫШЦ

Для выяснения роли углеводов, в частности глюкозы, в стимулирующем влиянии экстрактов мозга¹ на работу утомленных мышц проведены опыты, в которых исследовали действие экстрактов мозга и раствора Рингера, к которому добавлялась глюкоза в количествах, соответствующих количеству редуцирующих веществ, установленных методом Хагедорн-Йенсена в этом же растворе экстрактов мозга. Глюкоза (табл. 6) в количестве 20—40 мг%, растворенная в жидкости Рингера, не вызывает повышения сокращений утомленного нервно-мышечного препарата; контрольный же экстракт, содержащий продукты метаболизма мозга, оказывает стимулирующее влияние на работу того же самого препарата, увеличивая высоту мышечных сокращений в среднем на 212%.

Результаты этих опытов показывают, что повышение сокращений утомленного нервно-мышечного препарата, вызванное экстрактами мозга, не зависит от присутствия в них глюкозы.

¹ Экстрагирование проводили в отсутствие кислорода, при комнатной температуре.

Сравнение влияния экстракта мозга и глюкозы на работу утомленного нервно-мышечного препарата

№ опыта	Экстракт мозга			Раствор Рингера + глюкоза		
	до пропускания	при пропусканьи	изменения, %	до пропускания	при пропусканьи	изменения, %
Высота сокращенной мышцы, мм						
1	4	11	+175	4	4	0
2	8	19	+137	10	10	0
3	5	15	+200	6	6	0
4	3	5	+66	5	4	0
5	2	12	+500	4	2	0
6	5	13	+160	4	4	0
7	2	7	+250	3	2	0

РОЛЬ АЦЕТИЛХОЛИНА
В СТИМУЛИРУЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКТОВ МОЗГА
НА РАБОТУ УТОМЛЕННЫХ МЫШЦ

При дальнейшем анализе химической природы веществ, обуславливающих стимулирующую активность экстрактов мозга, получены данные, позволяющие сделать вывод о роли в этом явлении ацетилхолина. Известно, что ацетилхолин в биологических жидкостях может быть обнаружен только при условии торможения эзеринном ферментативной активности холинэстеразы, расщепляющей ацетилхолин. Сравнительное исследование экстрактов мозга, приготовленных одновременно без эзерина или в присутствии эзерина, выявило определенные различия. Так, на спинную мышцу пиявки экстракт мозга, приготовленный без эзерина, не оказывает никакого действия. Экстракт же, приготовленный в присутствии эзерина (10^{-5}), вызывает значительное сокращение спинной мышцы пиявки (рис. 8). Наоборот, добавление эзерина при экстрагировании ткани мозга не повышает, а снижает стимулирующее действие экстракта на работу нервно-мышечного препарата лягушки.

Как видно из табл. 7, экстракт мозга, приготовленный без эзерина, вызывает усиление сокращений утомленных мышц в среднем на 116%, экстракт же мозга, приготовленный в присутствии эзерина, — только на 69%.

Таким образом, предохранение ацетилхолина мозга от разрушения не усиливает стимулирующей активности экстрактов мозга. Учитывая, что в экстрактах, приготовленных без эзерина, ацетилхолин практически отсутствует, стимулирующее действие этих

экстрактов не может быть обусловлено ацетилхолином. Этот вывод подтверждается также и тем фактом, что хранение экстрактов мозга (приготовленных с эзерипом) при температуре $+2-+4^{\circ}$ в течение 5 дней ведет к разрушению ацетилхолина, это видно по отсутствию сокращения спинной мышцы пиявки, между тем как этот же экстракт мозга оказывает стимулирующее влияние на работу утомленного нервно-мышечного препарата.

Кроме того, атропин, как известно, выключает реакцию ткани на ацетилхолин. Между тем как реакция нервно-мышечного аппарата на действие экстракта мозга не выключается атропином.

Анализ этих результатов дает основание полагать, что способность экстрактов мозга повышать сокращения утомленных мышц не связана с ацетилхолином.

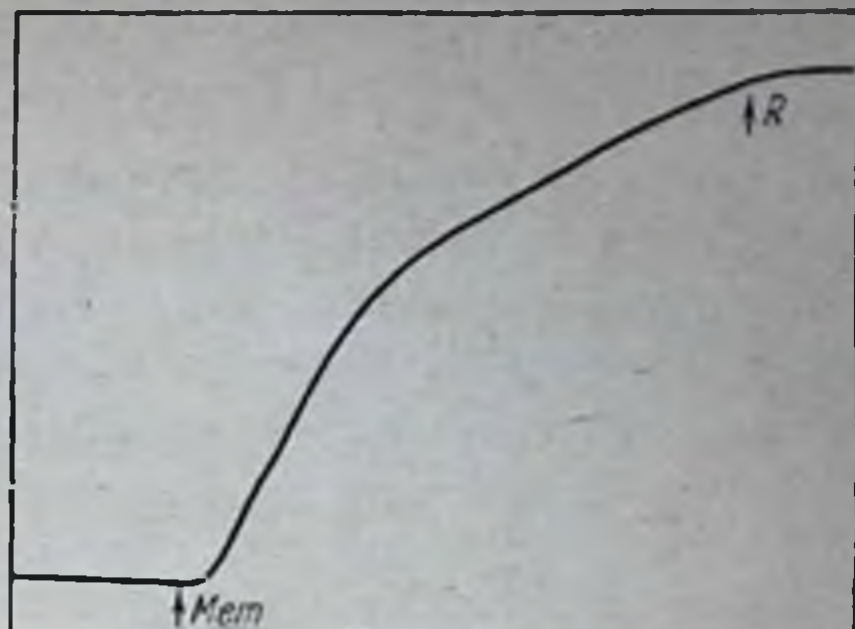


Рис. 8. Действие метаболитов мозга на спинную мышцу пиявки (Громаковская, 1947). *Met* — введение метаболитов; *R* — введение Рингера

Таблица 7

Влияние на работу утомленного нервно-мышечного препарата экстрактов мозга, приготовленных с эзерипом и без него

№ опыта	Экстракт с эзерипом			Экстракт без эзерипа		
	до пропускания	при пропускании	изменения, %	до пропускания	при пропускании	изменения, %
	Высота сокращений мышц, мм					
1	5	6	+20	2	4	+100
2	5	9	+80	3	8	+166
3	5	12	+140	5	12	+140
4	3	6	+100	3	7	+133
5	6	11	+83	6	13	+116
6	3	4	+33	3	5	+66
7	4	8	+100	4	9	+125
8	2	3	+50	2	4	+100
9	3	5	+66	3	6	+100
10	4	5	+25	5	11	+120
Среднее	$+69 \pm 1,1$	$P < 0,001$		$+116 \pm 8$

**РОЛЬ АДРЕНАЛИНА
В СТИМУЛИРУЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКТОВ МОЗГА
НА РАБОТУ УТОМЛЕННЫХ МЫШЦ**

Известно, что одним из мощных стимуляторов работы утомленных мышц является адреналин и подобные ему вещества, присутствие которых даже в очень малых количествах может обусловить стимулирующие свойства экстрактов мозга. С целью проверки этого положения проведены опыты с окислением адреналина кислородом.

Таблица 8

Влияние на работу утомленного нервно-мышечного аппарата экстрактов мозга, насыщенных кислородом

№ опыта	Экстракт без кислорода			Экстракт, насыщенный кислородом		
	до пропускания	при пропускании	изменения, %	до пропускания	при пропускании	изменения, %
Высота сокращений мышц, мм						
1	8	10	+25	2	4	+100
2	8	16	+100	4	9	+125
3	6	7	+16	5	10	+100
4	6	9	+50	8	16	+100
5	6	9	+50	4	9	+125
6	6	9	+50	8	15	+87
7	12	17	+41	10	18	+80
8	12	14	+16	10	15	+50
9	12	20	+66	12	22	+83
10	3	6	+100	4	12	+200
11	3	5	+66	4	9	+125
12	9	14	+55	7	13	+85
Среднее	+53±8	P < 0,001		+105±11

Насыщение раствора кислородом при экстрагировании ткани мозга не уничтожает, а даже усиливает стимулирующие свойства экстрактов мозга. Как видно из табл. 8, экстракт мозга, приготовленный без доступа кислорода, повышает работу мышц в среднем на 53%; экстракт мозга, приготовленный в условиях насыщения кислородом, повышает работу утомленных мышц в среднем на 105%.

Отсутствие тормозящего влияния кислорода на стимулирующую активность солевого экстракта мозга можно рассматривать как доказательство того, что эта стимулирующая активность не связана с адреналином.

УЧАСТИЕ ПОЛИПЕПТИДОВ
В СТИМУЛИРУЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКТОВ МОЗГА
НА РАБОТУ УТОМЛЕННЫХ МЫШЦ

Работами Эйлера и Геддума (Euler a. Gaddum, 1931) было установлено, что в ткани головного мозга в значительном количестве содержится физиологически активное вещество, названное ими субстанцией «Р». Это вещество является полипептидом, обладающим значительной физиологической активностью. Мы уже говорили, что действие этого полипептида, как показал Пернов (Pernow, 1953), отличается от действия гистамина, ацетилхолина, серотонина и аденозина.

Вероятность участия этого полипептида в стимулирующем влиянии экстракта мозга на работу утомленных мышц подтверждается сходством некоторых свойств экстрактов мозга и субстанции «Р». Так, действие субстанции «Р», как и экстракта мозга, на скелетные мышцы, не снимается атропином; вещество «Р», как и экстракт мозга, не вызывает сокращения денервированных мышц; вещество «Р», как и экстракт мозга, вызывает кратковременное снижение кровяного давления при введении в вену.

Для проверки этого вопроса изучалось действие экстрактов мозга, подвергнутых 20—30-минутной инкубации их с трипсином при температуре 37—38°. Экстракты готовились из мозга крыс. Испытание активности их производилось на одном и том же изолированном нервно-мышечном препарате лягушки при соблюдении изотонии и рН.

Таблица 9

Влияние трипсина на стимулирующую активность экстрактов мозга

№ опыта	Экстракт мозга, обработанный трипсином			Экстракт мозга контрольный		
	до пропуска	при пропуске	изменение, %	до пропуска	при пропуске	изменение, %
	Высота сокращений мышц, мм					
1	0,5	1,5	+200	0,5	2	+300
2	1	2	+100	1,5	6	+300
3	0,5	1	+100	1	3	+200
4	2	3	+50	1	2	+100
5	2	4	+100	0,5	2	+300
6	2	2	0	1	10	+1000
7	3	1	0	1,5	3	+100
8	1	3	+200	3	20	+566
9	3	9	+200	—	—	—
10	1	3	+200	—	—	—
11	0,5	8	+433	1	7	+600
12	1	1	0	1	3	+200

Как видно из табл. 9, экстракты мозга после обработки их трипсином полностью не утрачивают способности оказывать стимулирующее влияние на работу утомленного нервно-мышечного аппарата, хотя активность их снижается с 366 до 132%, что указывает на участие полипептидов в наблюдаемом эффекте.

Наблюдения Эйлера (1931), Пернова (1953), Эбер и Лембека (Eber u. Lembeck, 1956), показавшие, что трипсин полностью разрушает субстанцию «Р», дают основание предположить, что снижение стимулирующей активности экстрактов мозга, обработанных трипсином, частично обусловлено разрушающим действием трипсина на субстанцию «Р».

Частичное сохранение стимулирующей активности экстрактов мозга после обработки трипсином свидетельствует о присутствии в экстрактах еще каких-то веществ, обладающих стимулирующим действием на работу утомленных мышц.

РОЛЬ СЕРОТОНИНА В ИЗМЕНЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ УТОМЛЕННОГО НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА

После работы Тварог и Пейдж (Twarog a. Page, 1953), впервые обнаруживших присутствие серотонина в мозге, внимание исследователей было направлено на выяснение его роли в организме. Накоплено немалое количество наблюдений, установивших влияние серотонина на различные органы и ткани. Значительную роль играет серотонин и в деятельности центральной нервной системы (Marrazzi a. Hart, 1955; Gluckman, Hart, a. Marrazzi, 1957; Feldberg, 1956; Stacey, 1959).

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению серотонина, вопрос о его физиологической роли еще не достаточно ясен.

Для выяснения роли серотонина в передаче влияний центральной нервной системы на периферические органы особый интерес представляют работы, установившие выделение серотонина из мозга при раздражении афферентных нервов. Так, Тейлор и Пейдж (Taylor a. Page, 1951), перфузируя головной мозг при раздражении центрального конца перерезанного блуждающего нерва у собак, в условиях перерезки обоих блуждающих нервов и спинного мозга на уровне С₆, отмечали появление серотонина в перфузионной жидкости.

Бенетато и его сотрудники (Benetato, Vasilescu, Miulescu, Grosu et al., 1958; Бенетато, Томут, Гросу и др., 1959) также наблюдали, что раздражение головного конца перерезанного блуждающего нерва у собак вызывает появление в перфузионной жидкости, наряду с ацетилхолином, норадреналином, адреналином, также и серотонина. Выделение серотонина в перфузионную жидкость, омывающую спиной мозг лягушки, при рефлекторном раздражении отметил Ангелуци (Angelucci, 1956).

Роль серотонина в деятельности скелетных мышц и участие его в регулирующем влиянии центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата исследована крайне мало.

При сопоставлении литературных данных с результатами собственных наблюдений возникло предположение о возможном участии серотонина в гуморальном влиянии центральной нервной системы на работу нервно-мышечного аппарата.

Опыты проведены на лягушках, мышах и крысах.

Учитывая ограниченность исследований по вопросу о роли серотонина в нейрогуморальной регуляции функционального состояния нервно-мышечного аппарата, мы считали необходимым более подробно изложить полученные нами наблюдения.

Влияние внутрибрюшинного введения серотонина на длительность плавания белых мышей и крыс

Особый интерес представляет вопрос о влиянии серотонина на работоспособность теплокровных животных. Опыты проведены на мышах, утомление которых достигалось плаванием при температуре воды 28—30°. Слой воды 18—20 см.

Через час после начала плавания одной группе животных вводили внутрибрюшинно по 0,5 γ серотонина в объеме 0,5—0,2 мл физиологического раствора, подогретого до температуры тела. Контрольным мышам вводили такой же объем физиологического раствора. После этого плавание всех мышей продолжалось до полного истощения. В опыт взято 44 мыши, из которых 22 контрольных и 22 опытных. Отмечено, что длительность плавания контрольных мышей составляет в среднем $146 \pm 11,8$ мин., длительность же плавания мышей, которым введен серотонин, составляет в среднем $229 \pm 12,7$ мин. $P < 0,001$, что указывает на достоверность наблюдаемых различий.

Стимулирующее влияние серотонина на работоспособность отмечено также и в опытах на крысах, плававших с грузом в 10—12 г. Средняя продолжительность работы крыс (20 животных), которым через час после начала плавания внутрибрюшинно вводили по 50 γ серотонина, достигает 274 ± 23 мин., в то время как контрольные крысы (20 животных) плавали в среднем 195 ± 18 мин. Различия достоверны $P < 0,01$.

Внутрибрюшинное введение мышам (20 животных) через 15—30 мин. после начала плавания 3—7 γ на мышь диэтиламида лизергиновой кислоты, обладающего антагонистическим действием в отношении серотонина, укорачивает длительность работы, по сравнению с контрольными животными, с 266 ± 17 до 195 ± 16 мин., $P < 0,01$.

В противоположность этому внутрибрюшинное введение 27 мышам по 5 γ ипразида — ингибитора ферментативного разрушения

в организме серотонина, увеличивает длительность их плавания до $233 \pm 15,6$ мин., в то время как контрольные 24 мыши плавали в среднем $180 \pm 9,6$ мин. Различия и в этих опытах достоверны, $P < 0,02$.

Приведенный материал показывает, что серотонин играет, по-видимому, значительную роль в регуляции функционального состояния нервно-мышечного аппарата.

Участие серотонина в стимулирующем действии экстрактов мозга на сокращения изолированного утомленного нервно-мышечного препарата

Для проверки роли серотонина в стимулирующем действии экстракта мозга на нервно-мышечный препарат были поставлены следующие опыты.

После обескровливания головной мозг белых крыс извлекался и после измельчения помещался в солевой раствор Рингера в отношении 1:5 на 15—20 мин. Полученную взвесь ткани центрифугировали. Испытание активности центрифугата производили на нервно-мышечном препарате лягушки при пропускании раствора через кровеносные сосуды задних конечностей. Перед испытанием раствор разводился в два раза и доводился до изотонии холоднокровных животных.

Утомление скелетных мышц достигалось ритмичными раздражениями поясничного нервного сплетения разрядами конденсатора через индукционную катушку, позволяющую дозировать силу раздражений. Источник тока — аккумулятор 4 в, емкость конденсатора 0,1 мф; частота раздражений — 40 в 1 мин. (регулировалась метрономом). Мышца отягчалась грузом в 10 г. Сокращения мышц регистрировались на кимографе. Испытание активности экстрактов мозга проводилось на фоне предварительно вызванного утомления нервно-мышечного аппарата при непрерывной перфузии его рингеровским раствором.

Для выяснения вопроса о роли серотонина в стимулирующем действии экстрактов мозга на работу мышц проведено несколько серий опытов: 1) влияние серотонина на работу утомленных мышц, 2) влияние антагонистов серотонина на эффект, вызываемый экстрактами мозга, 3) влияние введения животным резерпина на стимулирующие свойства экстрактов мозга.

Серотонин (креатининфосфат серотонина) в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ вызывает усиление сокращений изолированного утомленного нервно-мышечного препарата. Интенсивность повышения работы утомленных мышц, при перфузии раствора серотонина через кровеносные сосуды мышц, достигает в среднем 175%, по сравнению с уровнем сокращений, установившихся непосредственно перед началом перфузии серотонина (табл. 10). Более низкие концентрации серотонина ($1 \cdot 10^{-7}$) не оказывают влияния на работу утомленных мышц. Как показано многими исследователями (Shorge, Silver, Brodie, 1955; Erspamer, 1956; Gaddum, 1957; Green, Raasonen, Clarman et al., 1957), действие серотонина на гладкие мышцы снимается диэтиламидом лизергиновой кислоты (ДЛК). Результаты наших опытов показывают, что антагонистическое

действие диэтиламида лизергиновой кислоты по отношению к серотонину проявляется также и на поперечнополосатых мышцах холоднокровных животных. После пропускания через сосуды мышца диэтиламида лизергиновой кислоты в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ серотонина в большинстве опытов не оказывает стимулирующего действия на работу утомленных мышц (табл. 10).

Таблица 10

Влияние диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК) на стимулирующее действие серотонина и экстрактов мозга

Серотонин						Экстракты мозга					
норма			после ДЛК			норма			после ДЛК		
А	Б	изменение, %	А	Б	изменение, %	А	Б	изменение, %	А	Б	изменение, %
Высота сокращений мышц, мм											
1	4	+300	—	—	—	1	4	+300	1	2	+100
0,5	1	+100	—	—	—	2	4	+100	1	0	0
0,5	2	+300	—	—	—	1	11	+1000	0	5	+500
2	5	+150	1	1,5	+50	2	6	+200	0,5	1	+100
			0,5	0,5	0	1,5	3	+100	3	1,5	0
0,5	1	+100	1	1	0	0,5	5	+900	1	2	+100
2	5	+150	—	—	—	1,5	7	+366	2	5	+150
2,5	6	+140	2	1	0	1	4	+300	3	5	+66
1,5	4	+166	2	2,5	+25	—	—	—	—	—	—
Среднее		+175 ±2,8						+408 ±114			+144 ±33

Примечание. А — до пропускания раствора, Б — после него.

С целью проверки влияния диэтиламида лизергиновой кислоты на стимулирующую активность экстрактов мозга были проведены опыты, в которых исследовали действие экстрактов мозга как до, так и после обработки нервно-мышечного препарата диэтиламином лизергиновой кислоты в той же концентрации. Как показано в табл. 10, стимулирующее влияние экстрактов мозга на работу мышц уменьшается диэтиламином лизергиновой кислоты. До введения диэтиламида лизергиновой кислоты экстракт мозга повышает сокращения утомленных мышц в среднем на 408%, между тем как после введения диэтиламида лизергиновой кислоты тот же самый раствор экстрактов мозга повышает работу утомленных мышц в среднем только на 114% ($P < 0,05$).

Согласно литературным данным (Shore, Pletser a. oth., 1957; Shore a. Brodie, 1957; Davison, Lissin a. Parkes, 1957; Udenfriend,

Weisbach, Bogdanski, 1957; Stacey, 1959), обмен серотонина в значительной степени изменяется под влиянием резерпина. Резерпин вызывает интенсивное освобождение серотонина из связанного состояния, снижая содержание его в тканях. Свободный серотонин подвергается разрушению моноаминоксидазой и затем выделяется из организма почками в виде 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

Крысам в желудок при помощи зонда вводили резерпин в дозе 2—5 мг на 1 кг веса, в объеме 0,5 мл ежедневно в течение 3 дней. Для сравнимости результатов проверка действия экстрактов мозга нормальных животных и животных, которым вводили резерпин, проводилась на одном и том же изолированном нервно-мышечном препарате.

Таблица 11

Влияние резерпина на стимулирующий эффект экстрактов мозга

Экстракт мозга контрольного животного			Экстракт мозга после введения резерпина		
А	Б	изменения, %	А	Б	изменения, %
Сокращения мышц, мм					
5	14	+180	1	2,5	+150
0,5	2	+300	0	0	0
1,5	7	+366	0,5	1	+100
3	15	+400	1	1,5	+50
3	19	+533	1,5	2,5	+400
1,5	7	+366	1	3	+200
			3	5	+66
Среднее . . .		+357 ±46			+138 ±49

Примечание. А — до пропуска раствора, Б — при пропуске раствора.

Как видно из табл. 11, экстракты, приготовленные из мозга животных после введения им резерпина, оказывают менее значительное действие на работу утомленных изолированных мышц. Так, экстракт мозга контрольных животных вызывает повышение сокращения утомленного нервно-мышечного аппарата в среднем на 357%, экстракты же мозга животных, получавших резерпин, вызывают повышение работы утомленных мышц в среднем только на 138% ($P < 0,01$). Следовательно, снижение серотонина в мозге, вызванное многократным введением резерпина, снижает способность экстракта мозга усиливать работу мышц.

Результаты проведенных опытов показывают, что: 1) серотонин обладает способностью стимулировать работу утомленного изолированного нервно-мышечного препарата и 2) серотонин, содержащийся в экстракте мозга, принимает участие в его стимулирующем действии на работу утомленных мышц.

Участие серотонина

в гуморальном влиянии центральной нервной системы
на работу нервно-мышечного аппарата в целом организме

Для решения вопроса об участии серотонина в гуморальном влиянии центральной нервной системы на работающие мышцы изучалось изменение работоспособности нервно-мышечного аппарата при: 1) введении резерпина в непосредственную среду мозга, 2) введении диэтиламида лизергиновой кислоты, 3) внутривенном введении серотонина.

Опыты проведены на лягушках, у которых регистрировали сокращения икроножных мышц при раздражении перерезанного седалищного нерва. Частота раздражений — 60—70 в 1 мин. Исследуемые вещества вводили в большую кожную вену в объеме 0,25—0,5 мл в следующих дозах: серотонина — 0,1, 0,25, 0,5 μ ; диэтиламида лизергиновой кислоты — 0,5 μ ; резерпина 5—10 μ в объеме 0,01 мл (вводили «субокципитально» тонкой иглой длиной 1,5 мм).

С целью выяснения возможности передачи влияний центральной нервной системы на работу нервно-мышечного аппарата гуморальным путем утомление икроножных мышц производилось в условиях разрушения спинного мозга и перерезки седалищного нерва.

Резерпин, который по литературным данным (Shore, Silver, Brodie, 1955; Paasonen, Karki, 1959), освобождает серотонин из связанного состояния в различных тканях, в том числе и в мозге,

Таблица 12

*Влияние резерпина при введении его в спинномозговой канал
на работу нервно-мышечного аппарата лягушки*

До введения	Через 1—3 мин. после введения	Изменение, %	До введения	Через 1—3 мин. после введения	Изменение, %
-------------	-------------------------------	--------------	-------------	-------------------------------	--------------

Высота сокращений, мышц мм

4	10	+150	10	19	+90
7	10	+43	10	20	+100
4	10	+150	8	16	+100
10	30	+200	7	19	+171
7	10	+43	7	16	+128
13	21	+61	2	6	+200
8	15	+87	12	17	+41
14	4/43	—71/+64			

был использован для выяснения роли серотонина мозга в передаче влияний центральной нервной системы на работоспособность нервно-мышечного аппарата. Имея целью вызвать освобождение серо-

тонина только из ткани мозга, резерпин вводили непосредственно в центральную нервную систему — «субокципитально». Такое введение резерпина вызывает значительное усиление сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата. Стимулирующее влияние резерпина проявляется при значительном утомлении мышц, вызванном ритмическими раздражениями перерезанного седалищного нерва (рис. 9). В некоторых опытах тотчас после введения резерпина отмечалось резкое снижение сокращений мышц (см. табл. 12).

Однако сложность действия резерпина исключает категоричность выводов о решающей роли в этих процессах одного серотонина.



Рис. 9. Действие введения в спинномозговой канал 5 γ резерпина на сокращения утомленного нервно-мышечного аппарата лягушки. Стрелкой обозначено введение раствора (Громаковская, 1961)

Многочисленные наблюдения показывают, что резерпин влияет на синтез и освобождение также и других веществ, например адреналина (Muscholl a. Vogt, 1957; Coupland, 1959; Euler a. Lishajko, 1961), норадреналина (Bertler, Carlson a. Rosengren, 1956; Erspamer, 1956; Vogt, 1957; Schmitt a. Schmitt, 1959). Значительное влияние оказывает резерпин на освобождение норадреналина из ткани мозга (Shore, Carlson, Tomich a. Brodie, 1956; Shore, Pletser, Tomich, Carlson, Kuntzman a. Brodie, 1957; Paasonen a. Dews, 1958; Kärki a. Paasonen, 1959; Paasonen a. Kärki, 1959; Bertler, 1961; Bertler, Hillarp a. Rosengren, 1961).

По наблюдениям Керки и Паасонена (Kärki a. Paasonen, 1959), представленным в табл. 13, резерпин оказывает даже более выраженное действие на освобождение норадреналина, чем серотонина, одна и та же доза резерпина снижает содержание норадреналина в мозге уже через 4 часа до 80%, в то время как содержание серотонина снижается после введения резерпина только на 40—55%. В связи с этим повышение работы утомленного денервированного нервно-мышечного аппарата, при «субокципитальном» введении резерпина, могло быть связано с появлением в крови норадреналина.

Таблица 13

Действие резерпина на содержание серотонина (в γ/g ткани) и норадреналина в мозге крыс. Вещества вводили внутривенно за 4 часа до декапитации (по данным Керки и Паасопена)

Вещество	Доза, мг/кг	Серотонин (среднее)	Норадреналин (среднее)
Контроль	—	216	202
Резерпин	0,5	196	129
То же	1,25	125	96
»	2,5	102	≤ 23
»	12,5	19	12

С целью исключить проявление действия освобождающегося норадреналина в вену вводили эрготамин в дозе 0,6 γ . Влияние резерпина на работу мышц проверяли как до, так и после введения эрготамин. Для устранения реакции нервно-мышечного аппарата на серотонин в вену вводили диэтиламид лизергиновой кислоты в дозе 0,5 γ . При этом влияние резерпина проверяли также до и после введения специфического антагониста серотонина — ДЛК.

Полученные при этом результаты показали, что норадреналин при введении в вену оказывает стимулирующее влияние на работу утомленного нервно-мышечного аппарата. Внутривенное введение эрготамин выключает влияние норадреналина на работу мышц, но не выключает стимулирующего влияния «субокципитального» введения резерпина: увеличение высоты мышечного сокращения при введении резерпина до эрготамин было равно 54%, а после введения эрготамин — 46,8%. Предварительное введение в вену ДЛК значительно ослабляет стимулирующее влияние резерпина на работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата (39,8% увеличения высоты сокращения против 80,9% до введения ДЛК).

Результаты этих опытов показывают, что повышение сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата при введении резерпина в среду мозга связано частично с освобождением серотонина из центральной нервной системы.

Учитывая, что опыты проводились в условиях разрушения спинного мозга, перерезки седалищного нерва и введения эрготамин, повышение сокращений утомленных мышц, при введении резерпина, могло реализоваться гуморальным путем через кровь вследствие освобождения из мозга физиологически активных веществ, в том числе и серотонина.

Влияние внутривенного введения серотонина на работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата лягушек

Внутривенное введение различных доз серотонина также вызывает усиление сокращений предварительно утомленного нервно-мышечного аппарата (табл. 14). Отмечено, что утомленный нервно-мышечный аппарат в целом организме так же, как и изолированные мышцы, обладает высокой чувствительностью к серотонину. Так, уже 0,1 γ серотонина при введении в вену вызывает стимуляцию работы мышц. Наиболее постоянное действие оказывает серотонин в дозах 0,25—0,5 γ . В некоторых опытах отмечено незначительное кратковременное угнетение сокращений мышц, наступающее тотчас после введения серотонина, сменяющееся значительным и более продолжительным усилением работоспособности (рис. 10).



Рис. 10. Влияние серотонина на сокращение утомленного нервно-мышечного аппарата лягушки
Стрелка — введение в большую кожную вену 0,25 γ серотонина
(Громаковская, 1961)

Изменение работоспособности нервно-мышечного аппарата при введении серотонина в вену могло быть обусловлено улучшением гемодинамики, благодаря влиянию серотонина на деятельность сердца. С целью проверки этого предположения проведены опыты, в которых регистрировали работу сердца лягушки до и после внутривенного введения серотонина. Введение в большую кожную вену 0,25 γ серотонина в объеме 0,25 мл не оказывает никакого влияния на сокращения сердца. Введение же 0,5 γ серотонина вызывает кратковременную остановку его. Это тормозящее влияние серотонина на работу сердца устраняется внутривенным введением диэтиламида лизергиновой кислоты в объеме 0,5 мл в разведении $1 \cdot 10^{-6}$.

Эти наблюдения показывают, что стимулирующее влияние серотонина на работу утомленных мышц не связано с изменением работы сердца.

Учитывая, что внутривенно введенный серотонин очень слабо проникает через гемато-энцефалический барьер в центральную

*Влияние внутривенного введения серотонина на сокращения
утомленного нервно-мышечного аппарата*

Доза серото- нина, γ	Высота сокращений мышц, мм			изменения, %
	до введения	после введения		
0,01	6	6	0	} от 0 до 50, в среднем 18
0,1	4	6	+50	
0,1	2	2	0	
0,1	20	24	+20	
0,1	14	19	+35	
0,1	16	18	+12	
0,1	22	24	+9	
0,25	14	22	+57	} от 50 до 133, в среднем 77
0,25	2	3	+50	
0,25	9	17	+88	
0,25	10	15	+50	
0,25	13	23	+77	
0,25	17	32	+88	
0,25	6	14	+133	
0,25	8	14	+75	
0,25	9	16	+77	
0,25	11	20	+82	
0,25	9	15	+66	} от 50 до 300, в среднем 124
0,25	9	17	+88	
0,5	2	8	+300	
0,5	13	25	+92	
0,5	14	21	+50	
0,5	13	20	+53	

нервную систему (Udenfriend, Weisbach a. Bogdanski, 1957; Costa a. Argrison, 1958), можно предположить, что усиление сокращений утомленных мышц при введении серотонина в вену обусловлено прямым действием его на нервно-мышечный аппарат.

О прямом влиянии на нервно-мышечный аппарат внутривенно введенного серотонина свидетельствует противоположная реакция утомленных мышц на внутривенное и «субокципитальное» его введение. Как видно из результатов наших опытов, представленных в табл. 15, «субокципитальное» введение серотонина в дозах 0,002—0,01 γ не вызывает усиления сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата. Более того, в большинстве опытов отмечено угнетение сокращений мышц, быстро наступающее после введения раствора.

Влияние «субоципитального» введения серотонина на работу утомленного нервно-мышечного аппарата

Доза серотонина, γ	Сокращения мышц, мм			Доза серотонина, γ	Сокращения мышц, мм		
	до введения	после введения	изменения, %		до введения	после введения	изменения, %
0,002	9	5	-44	»	18	15/22	-16/+22
0,02	3	2	-33	»	5	4	-20
»	2	1	0	»	5	5	0
»	4	4	0	»	5	3	-40
»	5	1	-80	»	7	3	-57
»	5	3	-40	0,01	4	2/5	-50/+25
»	16	12/17	-25/+6	»	8	7	0
				»	21	7	-66
				»	16	8	-50
				»	14	8/16	-44/+15

Подтверждением предположения, что усиление сокращений утомленных мышц под влиянием внутривенно введенного серотонина является результатом его периферического влияния служит также и тот факт, что серотонин стимулирует сокращения утомленных мышц не только при введении его в вену, но и при испытании на изолированном нервно-мышечном препарате.

Учитывая наблюдения Эрспамера (Erspamer, 1954), показавшего, что серотонин оказывает слабое и непостоянное действие на кровеносные сосуды задних конечностей лягушки, усиление сокращений мышц под влиянием серотонина не может быть объяснено реакцией мышечных сосудов. Этими наблюдениями выявляется значительная роль серотонина в изменении функционального состояния утомленного нервно-мышечного аппарата. Сходство действия серотонина и экстрактов мозга на работу утомленных мышц дает возможность полагать, что способность экстрактов мозга усиливать работу мышц в значительной степени связана с серотином.

С целью установления более полной аналогии в действии серотонина и экстрактов мозга исследовали локализацию их действия в нервно-мышечном аппарате.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ МЕТАБОЛИТОВ МОЗГА В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ АППАРАТЕ

Стимулирующее действие экстрактов мозга, как и серотонина, на работоспособность утомленных мышц может быть связано с:

1) возбуждением симпатических нервных волокон в мышце; 2) влиянием на мионевральные синапсы; 3) повышением контрактильной способности самих мышечных волокон.

Адаптационно-трофическая роль симпатических нервов в мышце прочно установлена работами Орбели и его сотрудников. Они показали, что раздражение симпатического нерва мышцы, предварительно утомленной раздражением моторного нерва, ведет к усилению сокращений мышцы. Влияние симпатического нерва с особенной ясностью проявляется на мышце, приведенной в состояние пониженной функциональной способности, а именно в стадии утомления. Анализируя механизмы осуществления стимулирующего влияния симпатических нервов на сокращения утомленного нервно-мышечного аппарата, Кирзон (1961) приходит к заключению, что раздражение симпатических нервов снимает блок в проведении возбуждения с нерва на мышцу, возникающий в мионевральных синапсах при утомлении нервно-мышечного аппарата.

Внешнее сходство влияния симпатического нерва и метаболитов мозга или крови, отекающей от мозга, приводит к мысли о возможности участия симпатической нервной системы в осуществлении влияния на мышцу физиологически активных веществ мозга.

Опыты проводились следующим образом. На фоне значительного утомления мышц через кровеносные сосуды задних конечностей пропускался раствор метаболитов мозга. Затем, после промывания раствором Рингера, перфузировался адреналин в концентрации 10^{-6} . Установив реактивность препарата к адреналину, производили промывание его раствором Рингера. После этого пропускался эрготамин в концентрации 10^{-5} и $2 \cdot 10^{-5}$ и снова препарат промывался раствором Рингера в течение 1—2 мин. Установив, что после такой обработки препарат не реагирует на введение адреналина, испытывали действие метаболитов мозга.

Отмечено, что после эрготамин адреналин теряет свое стимулирующее действие на работу мышцы, что, несомненно, свидетельствует о выключении симпатической нервной системы. Тем не менее, мышца сохраняет способность реагировать повышением интенсивности сокращения на пропускание раствора метаболитов мозга, т. е. характер ответной реакции мышцы, после фармакологического выключения симпатической иннервации, не изменяется (см. рис. 3).

Следует отметить, что после отравления нервно-мышечного аппарата эрготамином реакция его на введение метаболитов мозга не только не исчезает, но даже усиливается. Так, если растворы экстракта мозга до введения эрготамин повышали сокращения утомленных мышц в среднем на $132 \pm 36\%$, то после эрготамин эти же растворы, испытанные на тех же самых препаратах, повы-

шают работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата в среднем на 326 ± 86 .

Так как эрготамин выключает действие симпатических нервов как на мышцы, так и на сосуды, оказывая сосудорасширяющее действие и улучшая тем самым кровоснабжение работающих мышц, повышение работоспособности их могло быть связано с гемодинамическими механизмами. Возможно также, что после введения эрготамин и выключения симпатической иннервации мышц и кровеносных сосудов повышается проницаемость капилляров мышц для стимулирующих веществ экстрактов мозга, что может обусловить усиление работоспособности утомленного нервно-мышечного аппарата. Повышение работы утомленных мышц может быть связано с мионевральными синапсами, функциональное состояние которых играет значительную роль в деятельности нервно-мышечного аппарата. Известно, что в нервно-мышечном аппарате наиболее утомимыми элементами являются синаптические образования. Одним из существенных факторов, характеризующих утомление нервно-мышечного аппарата, является нарушение передачи возбуждения с нерва на мышцы.

Уже в ранних работах Введенского (1900) было установлено, что мышца, утомленная при раздражении нерва, снова дает значительной высоты сокращения при прямом раздражении.

Вебер (Weber, 1914), определяя латентный период возбуждения в различных частях нервно-мышечного аппарата, обнаружил, что длительность латентного периода самого нерва и мышцы в состоянии утомления меняется мало. Латентный же период переходной области между нервом и мышцей значительно удлиняется.

Усиление работы утомленного нервно-мышечного аппарата при введении экстрактов мозга могло быть обусловлено изменением функционального состояния мионевральных синапсов. Проверка этого предположения осуществлена в условиях моторной денервации или блокирования передачи возбуждения с нерва на мышцу при помощи кураре.

Денервация икроножной мышцы лягушки производилась путем односторонней перерезки седалищного нерва за 21—26 дней до опыта. Доказательством наступившей дегенерации седалищного нерва служило отсутствие сокращения икроножной мышцы при раздражении периферического конца перерезанного нерва. Денервированная конечность утомлялась при прямом раздражении. Электроды либо вкалывались в мышцу, либо, согнутые в виде кольца, окружали ее с дистального и проксимального конца. Канюля для пропускания жидкости была вставлена в подвздошную артерию оперированной стороны. Вторая, не оперированная, лапка служила контролем к оперированной.

После пропускания раствора метаболитов через сосуды денервированной конечности канюля, через которую протекает раствор, переводилась в артерию другой, не оперированной, стороны и раствор пропускался через эту конечность.

Как можно видеть на микрограмме, метаболиты мозга не оказывают никакого влияния на сокращения денервированной мышцы,

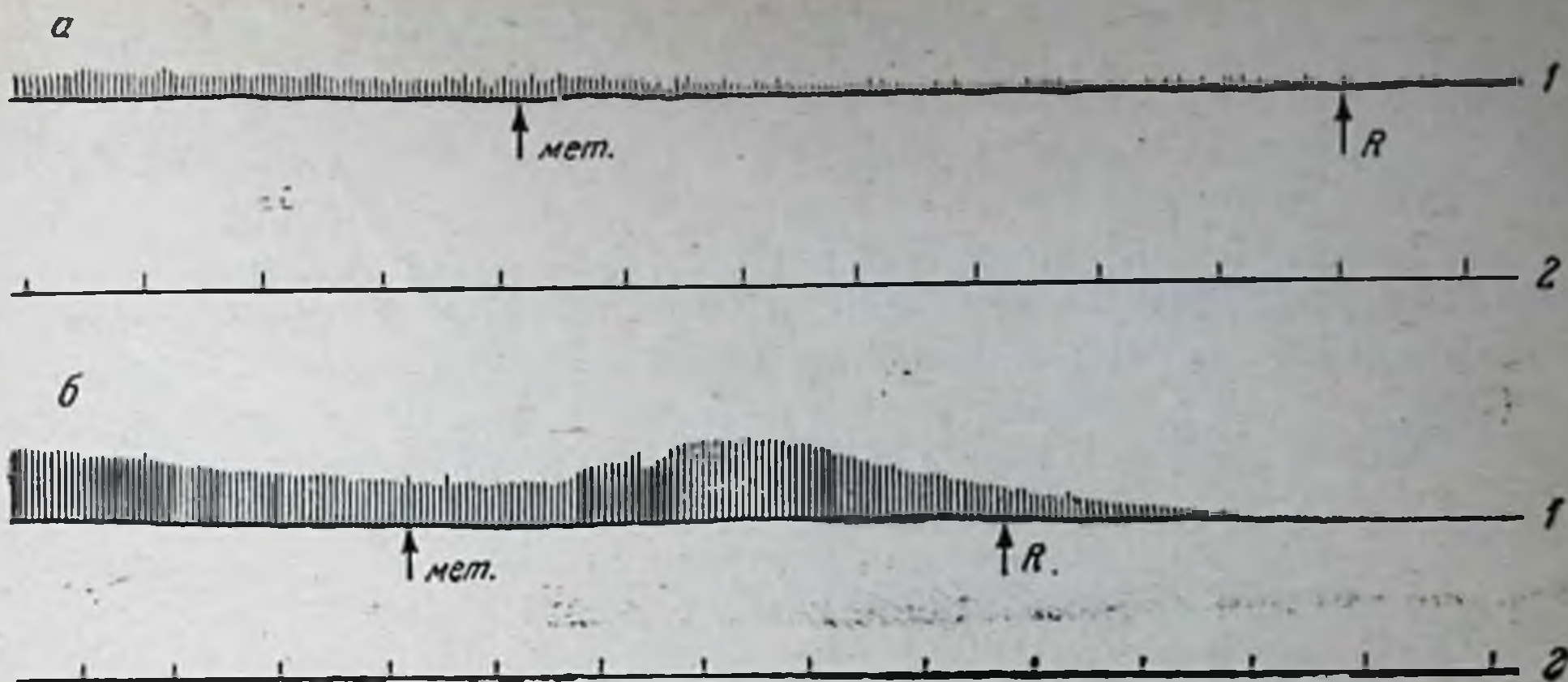


Рис. 11. Действие метаболитов мозга на денервированную (а) и на сохранившую иннервацию (б) мышцу лягушки

1 — сокращения мышцы; 2 — отметка времени мет — введения метаболитов;
R — Рингера (Громаковская, 1947)

в то время как этот же раствор, пропущенный через сосуды другой конечности, сохранившей иннервацию, вызывает усиление сокращений (рис. 11).

С той же целью были проведены опыты на мышце, отравленной кураре. 0,5 мл кураре вводился в лимфатический мешок лягушки. После исчезновения у нее произвольных движений готовился нервно-мышечный препарат задних конечностей. Утомление мышц задних конечностей производилось при прямом раздражении. Вторая пара электродов помещалась на седалищный нерв этой же конечности для проверки отсутствия передачи возбуждения через мионевральные синапсы после введения кураре. Периодическим раздражением, наносимым на нерв, контролировалось сохранение действия кураре, о чем можно было судить по отсутствию сокращения мышцы при раздражении нерва.

Как и в опытах, на денервированной мышце мы не получали усиления работы утомленной кураризованной мышцы при действии на нее экстрактов мозга.

По мере вымывания кураре раствором Рингера, в тот момент, когда мышцы начинают отвечать сокращением в ответ на раздражение седалищного нерва, экстракт мозга вызывал повышение интенсивности сокращений мышцы. Результаты показывают, что в наблюдавшемся эффекте повышения работы нервно-мышечного препарата симпатическая иннервация мышц участия не принимает.

Местом приложения действия экстрактов мозга являются мионевральные синапсы, дегенерация которых, как и выключение их функции при помощи кураре, исключает проявление стимулирующего действия метаболитов мозга на утомленный нервно-мышечный аппарат.

**О ЛОКАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ СЕРОТОНИНА
В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ АППАРАТЕ**

Для выяснения этого вопроса изучалось влияние серотонина на работу мышц при блокировании передачи возбуждения с нерва на мышцы. С этой целью был использован нобутан (диодметилат 1,4-бис-[9-метил-3,9-дизабицикло-3,3,1-нонано-3] бутана), синтезированный во ВНИХФИ, обладающий курареподобным действием (Мошковский и Медведев, 1960). Исследуемые вещества вводили лягушке в объеме 0,1—0,5 мл в большую кожную вену в следующих дозах: нобутан — от 0,005 до 1,25 мг, серотонин — 0,2—0,25 γ. Как до, так и после введения нобутана сокращения мышц регистрировались при прямом и непрямом их раздражении.

Введение в вену 0,005; 0,01; 0,05 мг нобутана оказывает кратковременное действие на проведение возбуждения с нерва на мышцы. Введение же 0,1—0,2 мг нобутана исключает передачу возбуждения в нервно-мышечном аппарате. Блокирующее влияние этих доз нобутана сохраняется более длительное время. Введение 0,3—0,75 мг нобутана, помимо блокирующего влияния на передачу возбуждения, значительно угнетает сокращения мышц при прямом их раздражении.

При исследовании действия серотонина после выключения передачи возбуждения через мионевральные синапсы было отмечено отсутствие стимулирующего влияния серотонина на сокращение нервно-мышечного аппарата как при раздражении нерва, так и при прямом раздражении мышц (табл. 16).

Т а б л и ц а 16

Влияние нобутана на стимулирующий эффект серотонина

Серотонин			Нобутан			Серотонин после нобутана					
А	Б	С	А	Б	С	мышца			нерв		
						А	Б	С	А	Б	С

Сокращения мышц, % м.н											
17	45	+164	45	0	-100	5	5	0	—	—	—
19	24	+26	24	0	-100	2	2	0	0	0	0
10	14	+40	14	0	-100	10	10	0	0	0	0
12	18	+50	18	0	-100	1	1	0	—	—	—
15	40	+166	40	0	-100	4	4	0	0	0	0
18	25	+38	22	0	-100	7	7	0	0	0	0
13	25	+92	25	0	-100	—	—	—	0	0	0
12	15	+25	13	0	-100	3	3	0	—	—	—

Примечания. А и Б — до и после введения; С — изменения (в %).

Из приведенных опытов видно, что стимулирующее влияние серотонина на сокращения утомленных мышц связано с мионевральными синапсами.

Влияние серотонина на передачу импульсов через мионевральные синапсы отмечено и другими исследователями при электромиографической регистрации сокращений нервно-мышечного аппарата. По наблюдениям Перри (Perris, 1959), серотонин оказывает облегчающее влияние на проведение возбуждения в мионевральных синапсах (при раздражении седалищного нерва у кроликов отводили токи действия от мышц флексоров, регистрируя их катодно-лучевым миографом с фоторегистрацией). При развитии частичного блока в проведении возбуждения, вызванного введением кураре, последующее введение в вену серотонина в опытах автора частично снимало блок в проведении возбуждения с нерва на мышцы. Антагонист серотонина — диптиламид лизергиновой кислоты не оказывал такого действия, как серотонин.

Напротив, по наблюдению Хилла и Ушервуд (Hill a. Usherwood, 1961), смачивание нервно-мышечного препарата *Locust Schistocerca GREGARIA* раствором серотонина в концентрации 10^{-2} *M* удлиняет время передачи возбуждения, в то время как потенциалы действия нерва после такой обработки серотонином и реактивность мышечного волокна к электрическому раздражению не изменяются. Однако применявшаяся авторами методика исследования и высокая концентрация серотонина затрудняют суждение, на основании их данных, о роли серотонина в передаче возбуждения через мионевральные синапсы в естественных условиях. В качестве объяснения применения таких высоких концентраций серотонина авторы указывают на существование барьерных механизмов вокруг мионевральных синапсов, которые блокируют доступ введенного серотонина к месту его действия в синапсах.

Тем не менее, эти наблюдения также указывают на определенную роль серотонина в передаче возбуждения через мионевральные синапсы.

Таким образом, аналогия в действии серотонина и экстрактов мозга на утомленный нервно-мышечный аппарат выражается не только в однородности эффекта или в условиях проявления этого эффекта (состояние утомления мышц), но и в локализации точки приложения их влияния в нервно-мышечном аппарате, а именно в мионевральных синапсах.

ВЛИЯНИЕ НА РАБОТУ УТОМЛЕННЫХ МЫШЦ ОДНОВРЕМЕННОГО И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ В ВЕНУ ЭЗЕРИНА, АЦЕТИЛХОЛИНА И СЕРОТОНИНА

Как показано работами Введенского (1884), Беритова (1924) и Воронцова (1937), утомление нервно-мышечного аппарата характеризуется нарушением передачи возбуждения с нерва на мышцы. Эти нарушения сопровождаются снижением синтеза ацетилхолина в мионевральных синапсах (Rossenblueth a. Morison, 1937). Введение антихолинэстеразных веществ восстанавливает нарушенную

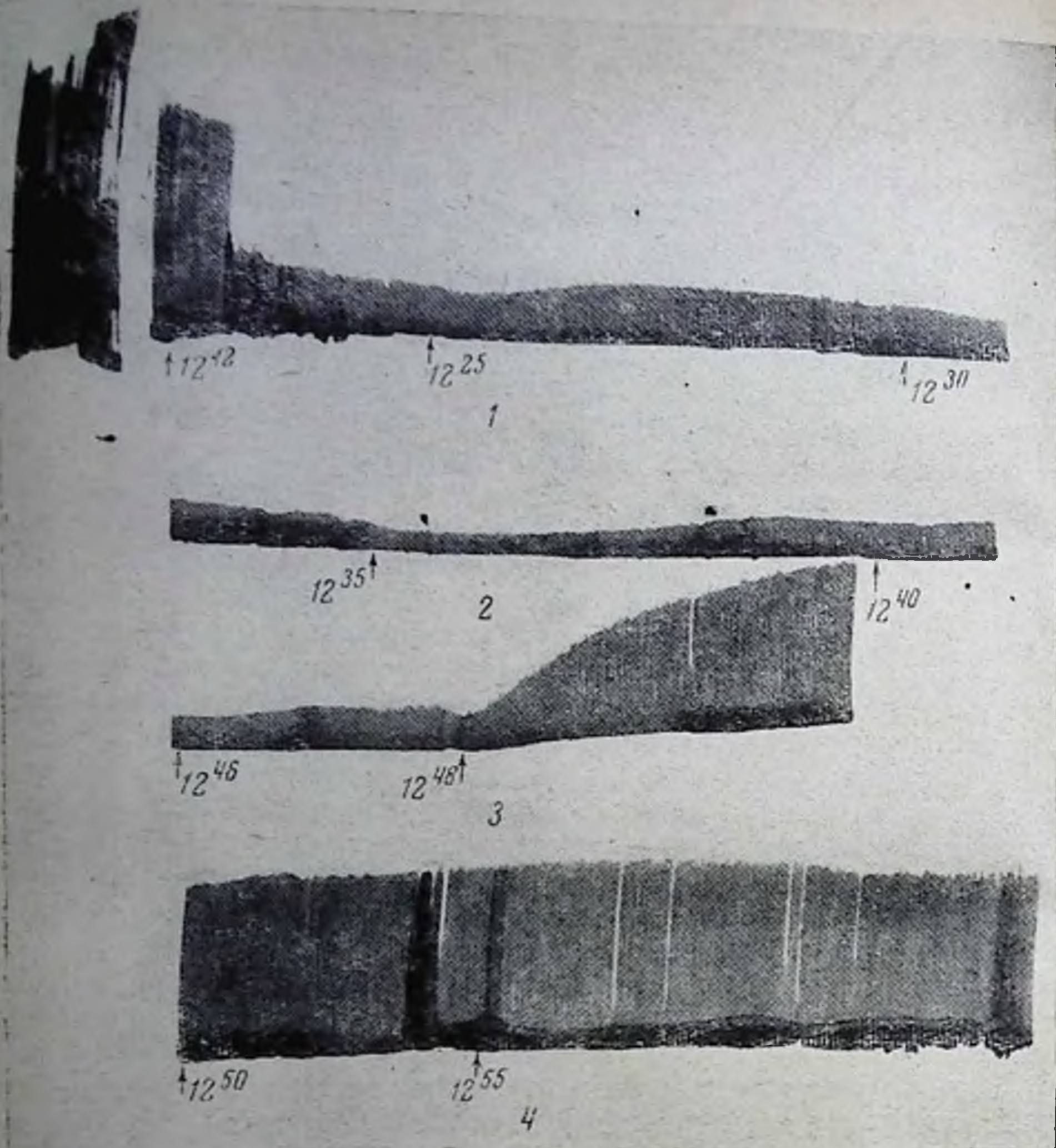


Рис. 12. Изменение сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата при введении в вену серотонина и эзерина

1 — введение 0,1%-ного раствора эзерина (0,1 мл); 2 — введение 0,2 γ серотонина;
3 — одновременное введение серотонина + эзерина; 4 — введение ДЛК (0,5 мл в разведении 10^{-6})

функцию мионевральных синапсов и повышает работоспособность нервно-мышечного аппарата в эксперименте и в клинике (Розин, 1951а, 1951б; Аносов и Розин, 1956).

Установив, что стимулирующее влияние серотонина на сокращения утомленных мышц локализуется в мионевральных синапсах, мы считали необходимым выяснить взаимоотношения серотонина и образующегося в синапсах ацетилхолина в наблюдавшей-

ся нами стимуляции работы мышц под влиянием серотонина. С этой целью изучалось сравнительное действие внутривенного введения серотонина вместе с ацетилхолином или с эзерином. Изучалось также влияние последовательного введения этих веществ. Опыты проведены на нервно-мышечном аппарате лягушек в целом организме и на изолированных задних конечностях при перфузии растворов через кровеносные сосуды.

Отмечено, что введение в вену 0,2—0,25 γ серотонина и 100 γ эзерина оказывает более сильное и продолжительное стимулирующее действие на работу утомленных мышц, чем введение одного серотонина или одного эзерина (рис. 12).

Значительное усиление сокращений утомленных мышц наблюдается также и при последовательном введении в вену серотонина

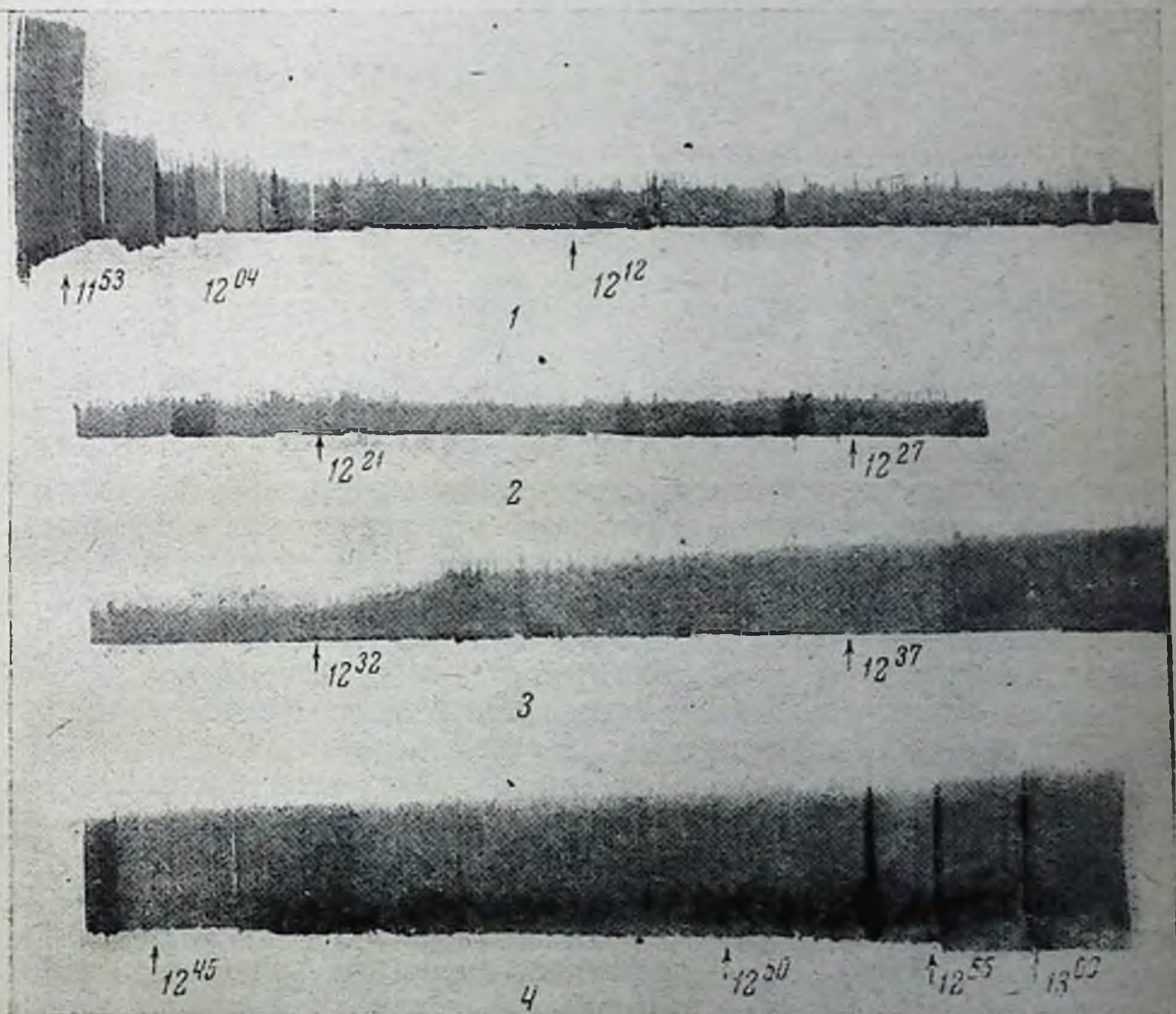


Рис. 13. Изменение сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата при последовательном введении в вену эзерина и серотонина по 0,2 м.г

1—3 — введение 20 γ эзерина; 2 — введение 0,2 γ серотонина

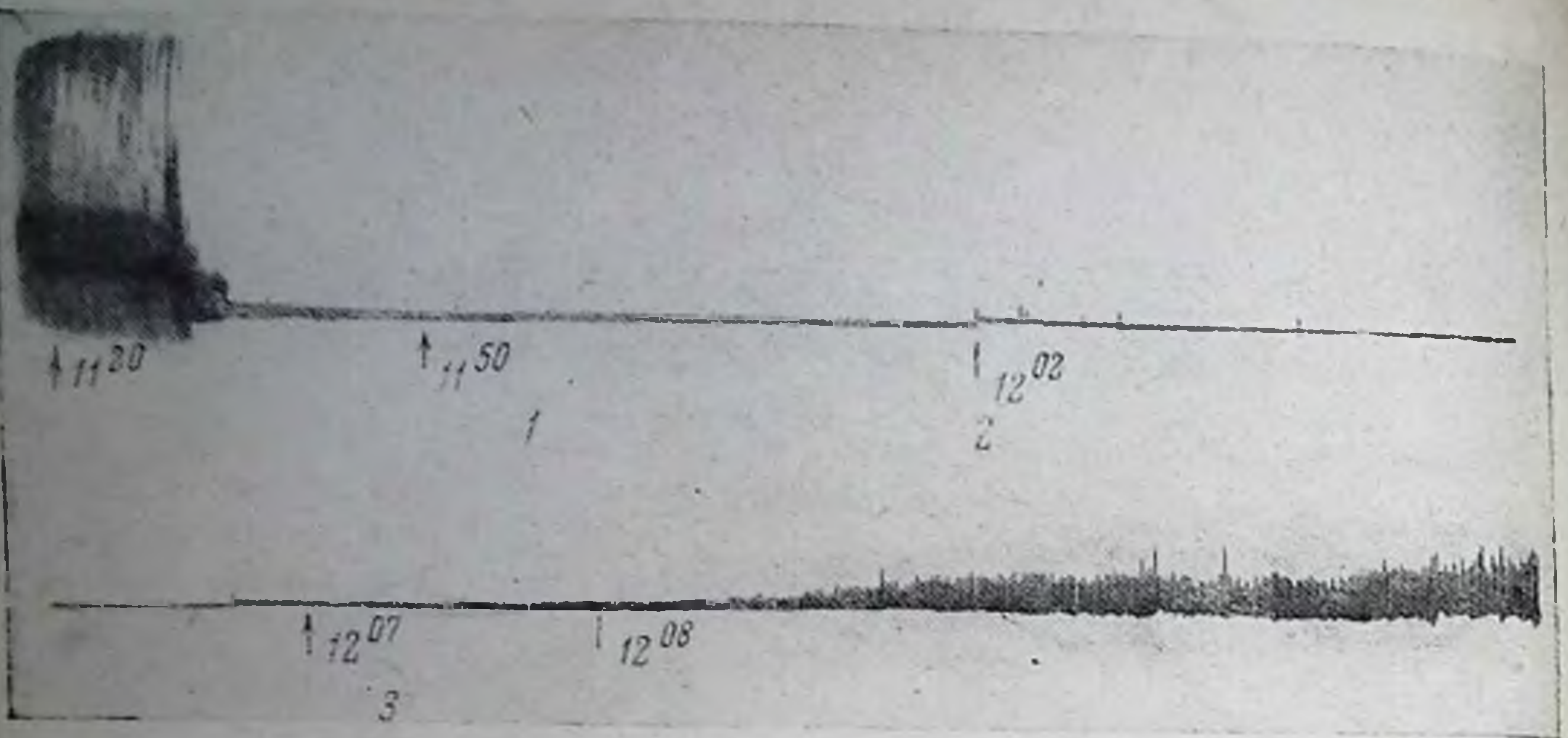


Рис. 14. Изменение сокращений изолированного нервно-мышечного препарата при перфузии серотонина после эзерина (Громаковская, 1962)

1, 3 — введение серотонина; 2 — эзерина

и эзерина, независимо от того, вводится вначале серотонин (табл. 17, I) или эзерин (табл. 17, II) (рис. 13).

Аналогичные факты получены также и на изолированном нервно-мышечном препарате при перфузии серотонина и эзерина через сосуды задних конечностей лягушки (рис. 14).

Отмечено, что усиление работы нервно-мышечного аппарата, вызванное одновременным введением серотонина вместе с ацетилхолином, не снижается последующим введением в вену антагониста серотонина — диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК), как это видно на рис. 15. Эти наблюдения дают основание считать, что повышение работоспособности утомленных мышц является результатом сложного взаимодействия серотонина и ацетилхолина с реагирующим субстратом в мионевральных синапсах.

Следует отметить, что в весенний период чувствительность нервно-мышечного аппарата лягушек к серотонину понижена. В связи с этим в некоторых опытах реакция мышц на введение серотонина отсутствует. Тем не менее, при одновременном или последовательном введении серотонина, эзерина или ацетилхолина сокращения значительно утомленных мышц повышаются в несколько раз. Введение серотонина и ацетилхолина или эзерина оказывает более продолжительное действие на работу утомленных мышц, чем действие одного серотонина, ацетилхолина или эзерина.

Наблюдаемое нами усиление работы утомленных мышц при комбинированном введении в вену серотонина с эзеринем или ацетилхолином не является следствием суммации доз введенных ве-

Влияние на работу утомленного нервно-мышечного аппарата
последовательного введения в вену серотонина и эзерина

I	Серотонин, 0,2γ			Эзерин, 10γ			Серотонин, 0,2γ		
	А	Б	С	А	Б	С	А	Б	С
Сокращения мышц, мм									
	9	9	0	9	6	+33	3	10	+233
	7	10	+42	7	10	+42	10	24	+140
	13	9	-30	3	2	-33	2	15	+650
	7	5	-28	3	2	-33	2	14	+600
				2	1	-50	1	5	+400
	9	9	0	7	5	-28	5	23	+360
II	Эзерин, 10γ			Серотонин, 0,2γ			Эзерин, 10γ		
	7	7	0	6	7	+16	6	34	+466
	7	8	+14	7	8	+14	7	10	+43
	—	—	—	7	9	+28	9	18	+100
	—	—	—	4	10	+150	4	14	+250

Примечания. 1) А — до, Б — после введения раствора; С — изменения в %; 2) минусом обозначено быстро наступающее снижение сокращений мышц после введения растворов.

ществ, так как введение больших доз одного ацетилхолина или эзерина не вызывает такого значительного эффекта.

Повышение сокращений утомленных мышц при одновременном введении серотонина с ацетилхолином или с эзерином показывает, что стимулирующее влияние серотонина осуществляется при участии образующегося в синапсах ацетилхолина. Установленное нами стимулирующее влияние серотонина на работу утомленного нервно-мышечного аппарата связано с изменением функционального состояния мюневральных синапсов.

Взаимодействие ацетилхолина и серотонина в изменении функционального состояния нервно-мышечного аппарата отмечали Гилл (Hill, 1956, 1958), Фенг и Маттиссон (Fänge a. Mattisson, 1958) и Тварог (Twarog, 1960). Так, Гилл на изолированных мышцах сгибателей и разгибателей *Bususon*, которые в нормальных условиях не обнаруживают электрической активности, реагируют появлением ее в ответ на воздействие ацетилхолином вместе с серотонином. Фенг и Маттиссон зарегистрировали возникновение сильных ритмических сокращений мышц *Buccinum radula* при одновременном воздействии на них ацетилхолином и серотонином. Появление значительных спайкоподобных потенциалов *byssal ret-*

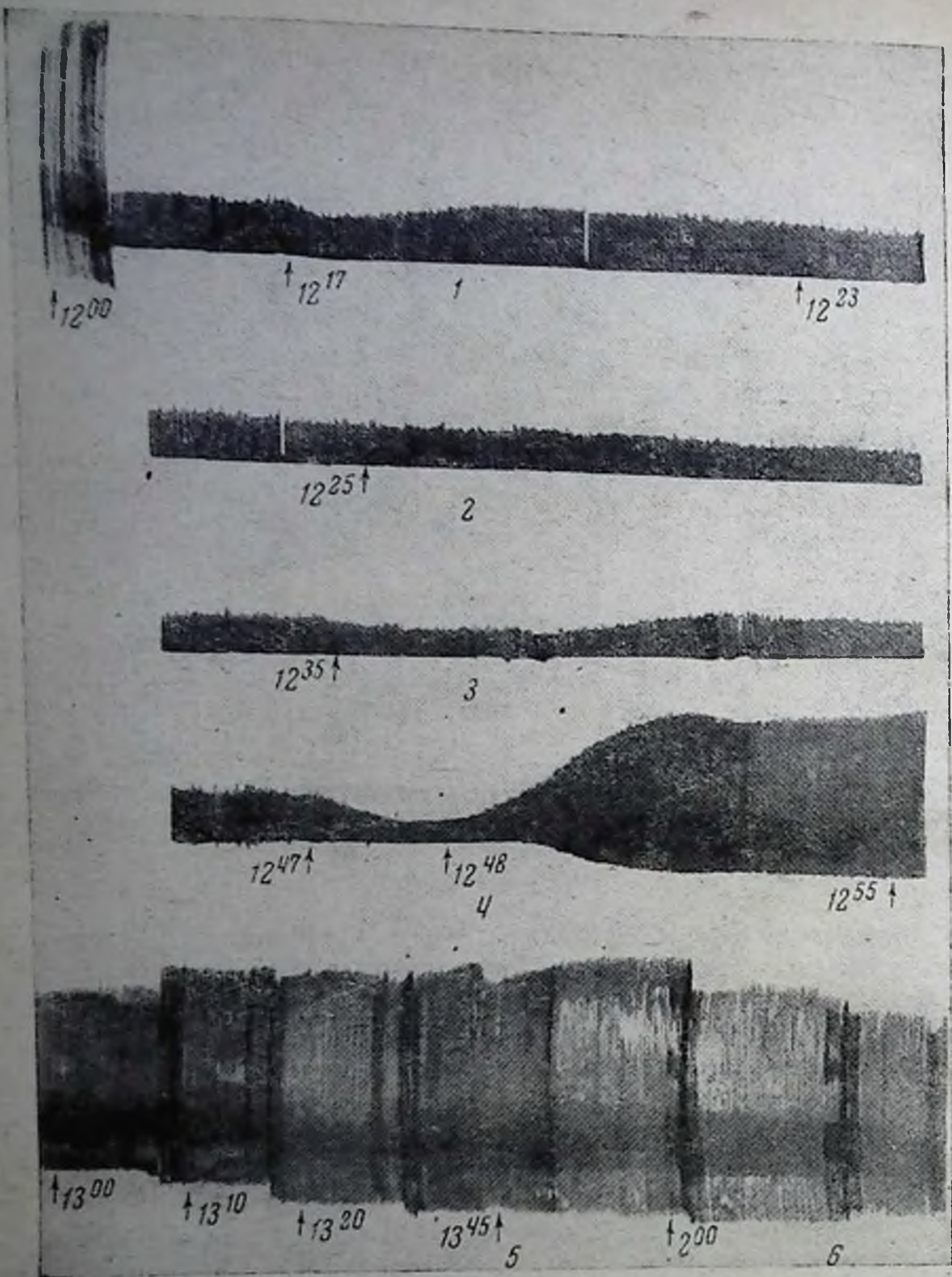


Рис. 15. Изменение сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата при внутривенном введении серотонина с ацетилхолином (Громова-Ковская 1962)

1, 3 — введение ацетилхолина ($0,1 \text{ мл } 1 \cdot 10^{-6}$); 2 — введение серотонина ($0,2 \mu$);
 4 — введение ацетилхолина и серотонина; 5 — введение ДЛК ($0,5 \text{ мл } 1 \cdot 10^{-6}$);
 6 — ДЛК ($0,5 \text{ мл } 1 \cdot 10^{-6}$)

factor *Mytilus edulis* наблюдала Тварог в присутствии серотонина. Смесь серотонина с ацетилхолином вызывает, по ее наблюдениям, ритмические сокращения мышц byssal retractor. Эти факты указывают на значительное активирование мышц брюхоногих моллюсков при обработке препаратов серотонином с ацетилхолином.

Возможно, что стимулирующее действие различных антихолинэстеразных веществ на сокращения нервно-мышечного аппарата, наблюдавшееся Брехман (1946) и Русиным (1960), реализуется в организме при участии серотонина.

Результаты исследований указывают на сходство действия метаболитов мозга и серотонина на работу утомленных скелетных мышц. Это сходство проявляется в характере влияния и в локализации их действия в нервно-мышечном аппарате. Блокирование передачи возбуждения с нерва на мышцу при дегенерации перерезанного двигательного нерва или при введении кураре исключает проявление стимулирующего влияния экстрактов мозга на работу утомленных мышц. Подобно этому, блокирование передачи возбуждения через мюневральные синапсы введением нобутана устраняет возможность проявления стимулирующего влияния серотонина на работу утомленного нервно-мышечного аппарата. Эти наблюдения показывают, что местом приложения действия метаболитов мозга и серотонина являются мюневральные синапсы, они дают основание считать, что в стимулирующем влиянии экстрактов мозга на работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата принимает участие серотонин.

Следует отметить, что, помимо серотонина, в стимулирующем действии экстрактов мозга принимают участие и другие продукты метаболизма мозга. Об этом свидетельствуют следующие факты: 1) истощение содержания серотонина в мозге повторным введением резерпина в желудок, как и выключение способности нервно-мышечного аппарата реагировать на серотонин — после введения ДЛК — не снимает, а лишь снижает стимулирующее влияние экстрактов мозга на работу утомленных мышц; 2) введение в вену ДЛК не устраняет полностью стимулирующего влияния субоципитального введения резерпина, а только снижает его; 3) в экстрактах мозга содержится вещество, усиливающее действие серотонина на нервно-мышечный аппарат.

Неясным остается вопрос о механизмах реализации гуморального влияния центральной нервной системы на нервно-мышечный аппарат. Серотонин, гистамин, ацетилхолин находятся в крови в состоянии потенциальной активности, будучи депонированы в форменных элементах крови, главным образом в тромбоцитах (Undenfriend a. oth., 1954; Hardisty a. Stacey, 1955; Born a. Bricknell, 1959; Paasonen a. Kärki, 1959; Paasonen a. Pletscher, 1960; Paasonen, 1961). Физиологически активные вещества в свободном состоянии, при нормальных условиях, подвергаются ферментативному разрушению. Тем не менее, при значительном утомлении

мышц четко проявляется дистантное влияние центральной нервной системы на работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата, осуществляющееся гуморальным путем. При определенных функциональных состояниях организма могут возникать условия, затрудняющие связывание и разрушение физиологически активных веществ. Можно думать, что одним из таких условий является состояние утомления, которое приводит не только к образованию в тканях различных физиологически активных веществ, но и к изменению механизмов, регулирующих их синтез и разрушение, связывание и освобождение.

Возможно, что наблюдавшееся нами усиление работы утомленных мышц при внутривенном введении серотонина или при субокципитальном введении резерпина осуществляется благодаря снижению ферментативного разрушения серотонина и способности тромбоцитов фиксировать его. Освобождение серотонина из тромбоцитов может быть вызвано действием продуктов метаболизма утомленных мышц в соответствии с наблюдениями Тона (Ton, 1956), показавшего, что экстракты различных органов обладают способностью освобождать серотонин из тромбоцитов.

Выяснение этих вопросов представляет задачу дальнейших исследований, которые должны вскрыть механизмы дистантного действия различных физиологически активных веществ.

Особый интерес представляют обнаруженные нами факты, касающиеся фармакологической характеристики серотонина. Из литературных данных известно, что серотонин относится к парасимпатикотропным веществам, возбуждающим центральные и периферические отделы парасимпатической нервной системы. Так, введение серотонина или его освободителя — резерпина вызывает общее угнетение животного, падение мышечного тонуса, усиление перистальтики кишечника и тонуса гладкой мускулатуры, изменение потенциалов афферентных, безмякотных волокон ствола блуждающего нерва, снижение кровяного давления.

Как показали наши наблюдения, серотонин при определенных условиях может оказывать и симпатикомиметическое действие. Об этом свидетельствует отмеченное нами усиление сокращений утомленных скелетных мышц под влиянием серотонина, обусловленное изменением функционального состояния мионевральных синапсов утомленного нервно-мышечного аппарата.

Реализация влияния серотонина на мионевральные синапсы осуществляется при участии ацетилхолина, образующегося в синаптических структурах и участвующего в передаче нервных импульсов. На это указывает наблюдавшееся нами значительное усиление сокращений утомленных мышц при одновременном или последовательном введении серотонина с ацетилхолином или эзерпином. Решение вопроса о механизмах этого взаимодействия тесно связано с решением вопроса о механизмах возникновения блока в проведении возбуждения с нерва на мышцу при утомлении нервно-мышечного аппарата.

Основываясь на значительной роли гуморальных механизмов в передаче возбуждения в синапсах, Гращенков (1946, 1947, 1948а, 1948б) приходит к выводу, что обратимое нарушение проведения возбуждения через синапсы связано с нарушением синтеза ацетилхолина в синаптических образованиях. Это состояние названо им «функциональной асинапсией».

Возможно, что состояние утомления нервно-мышечного аппарата представляет собой одну из форм функциональной асинапсии в миелиновых синапсах и связано с какими-то изменениями физико-химического состояния синаптического аппарата, обуславливающего передачу возбуждения с нерва на мышцы.

РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ИЗМЕНЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

ВЛИЯНИЕ УТОМЛЕНИЯ МЫШЦ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ ИХ МЕТАБОЛИЗМА

Изменение биохимизма тканей при мышечной работе, вызывающей накопление продуктов их метаболизма, находит отражение в изменении не только физиологических свойств крови, оттекающей от различных органов (мозг, мышцы), но и артериальной крови. Эти изменения состава и свойств крови имеют определенное значение для функционального состояния нервно-мышечного аппарата (Гуреев, 1931; Филатов и др., 1937, 1948; Некрасов и Некрасова, 1936—1938; Амирагова, 1940, 1947; Мошков и Мухин, 1942).

Доказательством того, что в изменении свойств артериальной крови утомленного животного принимают участие продукты метаболизма мышц, являются результаты исследований свойств перфузионной жидкости, протекавшей через кровеносные сосуды нервно-мышечного аппарата при различных состояниях мышц. Так, Поляков (1938) наблюдал, что перфузат не работавших мышц лягушки оказывает стимулирующее действие на интенсивность сокращения утомленных изолированных мышц, в то время как перфузат значительно утомленных мышц утрачивает способность повышать работу изолированного нервно-мышечного аппарата.

Изменение физиологической активности экстрактов, перфузатов мышц в зависимости от степени их утомления отмечено также и нами в опытах на лягушках. Опыты ставились так. Растворы в объеме 0,4—0,5 мл вводились в большую кожную вену другой лягушке на фоне утомления нервно-мышечного аппарата. При обработке результатов опытов учитывались не только изменения силы сокращения утомленных мышц, но и степень восстановления их работоспособности по отношению к интенсивности первоначальных сокращений.

Отмечено, что экстракт не работавших мышц оказывает на работу утомленного нервно-мышечного аппарата стимулирующее

действие. Восстановление интенсивности сокращений предварительно утомленной мышцы по отношению к первоначальному уровню достигает в некоторых опытах 50%, а иногда и выше. При введении в вену перфузата незначительно утомленных мышц в ряде опытов наблюдается стимуляция работы мышцы (в 42% случаев), в других не отмечается никакого влияния (в 33% случаев), а в некоторых отмечается угнетающее действие на работу мышцы (в 25% случаев). Причем стимулирующее действие выражено значительно слабее (+30%), по сравнению с интенсивностью угнетающего действия (-67%).

Иная картина наблюдается при введении в вену перфузата значительно утомленных мышц. Такое утомление достигалось продолжительной, не прекращающейся в течение 1 часа работой изолированного нервно-мышечного препарата. В течение этого времени высоты сокращений мышцы падали до нуля. В ответ на раздражение наблюдались лишь слабые вздрагивания мышцы. Перфузаты истощенных работой мышц, в подавляющем большинстве опытов, утрачивают способность стимулировать работу нервно-мышечного аппарата. В этих опытах после введения перфузата в вену высоты сокращения мышцы снижаются в среднем на 52%. Эти наблюдения показывают, что при различных функциональных состояниях мышц, при покое, в период работы и состоянии утомления физиологическая активность образующихся в них метаболитов изменяется. Эти изменения развиваются в сторону потери стимулирующих свойств и приобретения способности угнетать работу мышцы.

Изменение физиологических свойств перфузата мышц, полученного при различной степени утомления нервно-мышечного аппарата, и различия их влияния на функциональное состояние мышц приводят к мысли о значительной роли гуморальных механизмов в деятельности нервно-мышечного аппарата. Изменение работы мышц под влиянием внутривенного введения продуктов метаболизма мышц могло быть следствием изменений не только состояния самих мышц, но и центральной нервной системы. С целью проверки этого предположения проведены опыты, в которых изучалось изменение функционального состояния центральной нервной системы при введении перфузатов мышц в спинномозговой канал или в сонную артерию. Условия опыта сохранялись те же, объем вводимых растворов снижался до 0,05 мл.

Введение в спинномозговой канал перфузата неутомленных мышц стимулирует работу утомленного нервно-мышечного аппарата. Введение перфузата слабо утомленных мышц также вызывает усиление сокращений утомленных мышц. Перфузат значительно утомленных мышц оказывает угнетающее действие на работу мышц. При сравнении результатов «субокципитального» и внутривенного введения перфузатов мышц отмечены некоторые различия реакции мышц. Эти различия выявляются при исследо-

вании перфузата слабоутомленных мышц (рис. 16). В то время как при введении перфузата слабо утомленных мышц в вену отмечается или угнетение работы нервно-мышечного аппарата или незначительное усиление, введение же этого раствора в спинномозговой канал вызывает повышение работы утомленных мышц,

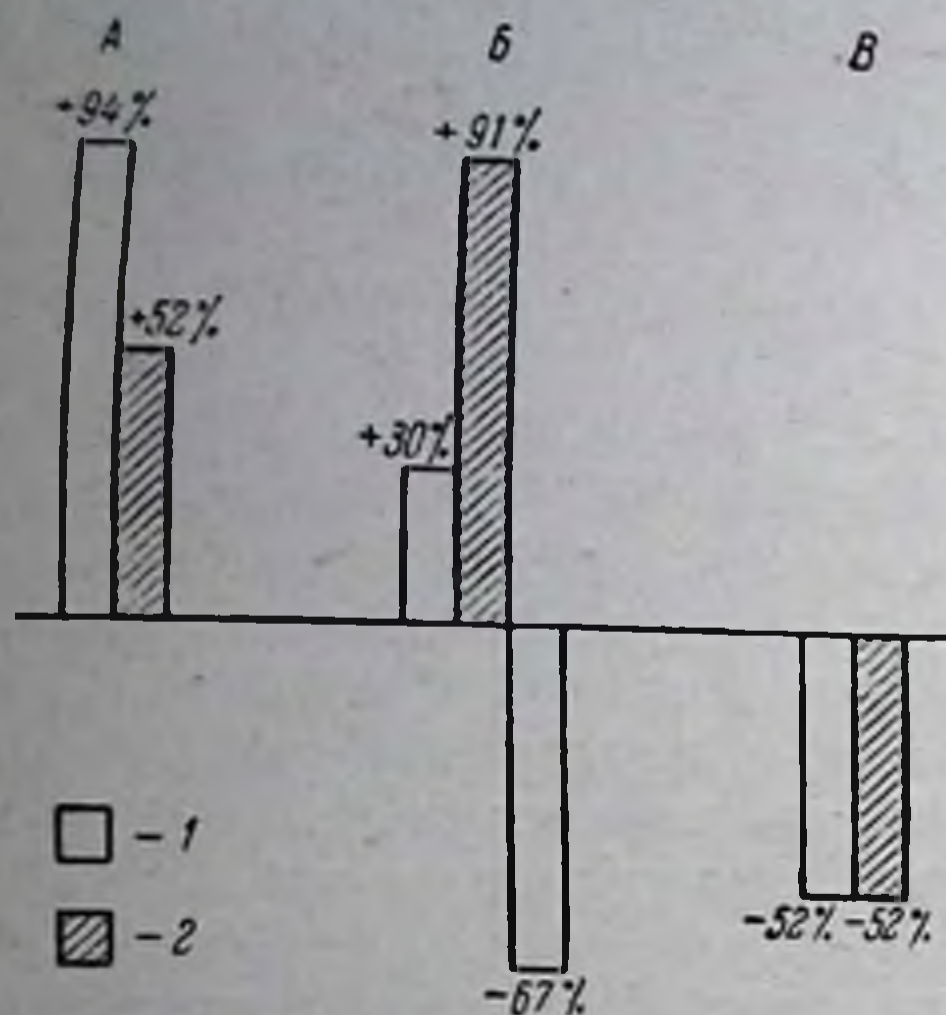


Рис. 16. Изменение физиологических свойств перфузатов мышц при их утомлении

А — перфузат неработавших мышц; Б — то же, работающих; В — то же, значительно утомленных; 1 — введен в вену, 2 — введен «субокципитально»

достигающее 91%, по сравнению с интенсивностью сокращений мышц до введения этого раствора.

Таким образом, перфузат слабо утомленных мышц, который при введении в вену либо незначительно усиливает, либо угнетает работу нервно-мышечного аппарата, при введении в спинномозговой канал способен вызвать значительное усиление работы утомленных мышц. Продукты обмена мышц, утратив способность повышать работоспособность при интравенозном введении, оказывают стимулирующее влияние через центральную нервную систему, что приводит к новому усилению работы утомленных скелетных мышц.

Эти данные, как нам кажется, могут облегчить понимание некоторых фактов, отмеченных при наблюдении за развитием утомления нервно-мышечного аппарата в целом организме, без введения какого бы то ни было вещества. Утомление мышц конечностей в целом организме протекает с некоторыми особенностями. Эти особенности заключаются в следующем. По мере работы мышц, наблюдается определенная периодика в интенсивности их сокращений. Первые несколько сокращений обычно ниже последующих, но через несколько минут работы мышц высота сокращений начинает быстро снижаться, достигая иногда 80—90%, по сравнению с исходной величиной. Затем это состояние спонтанно сменяется медленно развивающимся повышением интенсивности сокращений. Это повышение длится в среднем 20—30 мин. На достигнутом уровне мышцы конечностей работают в течение нескольких часов и только после этого снова наступает снижение их работы.

Сопоставляя эти результаты с теми наблюдениями, которые получены при введении перфузата мышц в вену и спинномозговой

канал, можно уловить некоторую аналогию, указывающую на участие гуморальных факторов в процессах, происходящих в организме при мышечной работе.

На различных стадиях утомления мышц образуются физиологически активные вещества, которые способны оказать различное действие как на нервно-мышечный аппарат, так и на центральную нервную систему. При этом регулирующее влияние центральной нервной системы на работу мышц проявляется в том, что угнетение работы мышц, вызываемое введением перфузата мышц в вену, может быть снято влияниями, идущими с центральной нервной системы при введении этого же раствора в спинномозговой канал.

Усиление работы утомленного нервно-мышечного аппарата при введении метаболитов мышц непосредственно к нервным центрам указывает на значительную роль этих продуктов в деятельности центральной нервной системы.

Изучая рефлекторную возбудимость спинного мозга и сеченовское торможение при ритмических раздражениях периферического конца перерезанного седалищного нерва лягушки, Магницкий (1940) обнаружил снижение рефлекторной возбудимости спинного мозга. Сеченовское торможение спинномозговых рефлексов ослабевает. Это наблюдается при полном отсутствии нервной связи мышцы с мозгом. На основании этих наблюдений, Магницкий приходит к выводу, что работа мышц влияет на функциональное состояние центральной нервной системы гуморальным путем. Гуморальное влияние работающей мышцы на спинномозговые рефлексы обнаружено также и в экспериментах, проведенных на теплокровных животных (Верзилова, Левитина и Магницкий, 1940).

Аналогичные факты отмечены нами в опытах на теплокровных и холоднокровных животных. Утомление икроножных мышц в условиях их изоляции от центральной нервной системы (перерезка спинного мозга, перерезка седалищного нерва) вызывает изменение функционального состояния вегетативных центров.

УЧАСТИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ИЗМЕНЕНИИ РЕФЛЕКСА ГОЛЬЦА У ЛЯГУШЕК ПРИ УТОМЛЕНИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Для определения изменения функционального состояния парасимпатических центров при работе мышц мы использовали методику Гольца, графически регистрируя длительность рефлекторно вызванной остановки сердца у лягушек. Раздражения прерывистым индукционным током оптимальной силы наносились непосредственно на чувствительные нервы желудка. Источник тока — аккумулятор в 4 в. Рефлекс определялся через каждые 5 мин.

Мышцы задних конечностей утомлялись раздражением перерезанных седалищных нервов, сокращение их регистрировалось на

кимографе. В ряде опытов спинной мозг также перерезался. Определение длительности рефлекторной остановки сердца производилось как при работе мышц конечностей, так и после прекращения работы.

Как видно на рис. 17, рефлекторная остановка сердца в первые же минуты после начала работы мышц укорачивается, а затем, по мере утомления, — удлиняется. После прекращения работы мышц, длительность рефлекторной остановки сердца возвращается к начальной величине. Если утомление производилось в условиях предварительного выключения кровообращения работающих мышц накладыванием лигатуры на венозный сосуд, значительных изменений рефлекса Гольца не наблюдалось. Через 30—40 мин. после начала работы на фоне снижения высот сокращения мышц лигатуры снимались. Это приводило к резкому изменению рефлекса. Вначале наступает укорочение длительности остановки сердца, а затем удлинение (рис. 18).

С целью исключить влияние продуктов обмена мышц на периферические органы, а так же для выяснения действия продуктов метаболизма работающих мышц на центральную нервную систему, проведены опыты, в которых перфузаты мышц вводили непосредственно в спинно-мозговой канал.

Продукты обмена неутомленных, работающих и утомленных мышц получали путем перфузии раствором Рингера нервно-мышечного аппарата через кровеносные сосуды задних конечностей. Утомление мышц производилось путем раздражения поясничного нервного сплетения. Полученные таким образом перфузаты доводились до рН, равной 7,3—7,4. После 4- или 5-кратного определения рефлекса лягушки в спинномозговой канал «субокципитальной» пункцией вводился перфузат в количестве 0,05 мл.

Оказалось, что перфузат работающих, но не утомленных мышц, укорачивает время рефлекса на 44%. Перфузат сильно утомленных мышц вызывает удлинение времени рефлекса (на 82%). В некоторых опытах перфузат утомленных мышц в первые минуты после их инъекции вызывает кратковременное и незначительное укорочение рефлекса, сменяющееся удлинением его. В контрольных опытах, после «субокципитальной» инъекции раствора Рингера, подобных изменений не наблюдалось.

Отмечено, что перфузаты, полученные при утомлении мышц и введенные непосредственно в спинномозговой канал, вызывали изменения рефлекса, сходные с теми изменениями, которые наблюдаются в процессе утомления мышц в целом организме.

Аналогия в эффекте приводит к мысли, что наблюдавшиеся изменения рефлекса связаны с влиянием продуктов обмена мышц на центральную часть рефлекторной дуги рефлекса Гольца.

Укорочение времени рефлекса Гольца в начальном периоде работы мышц могло явиться выражением как понижения реактивности парасимпатических, так и повышения реактивности симпа-

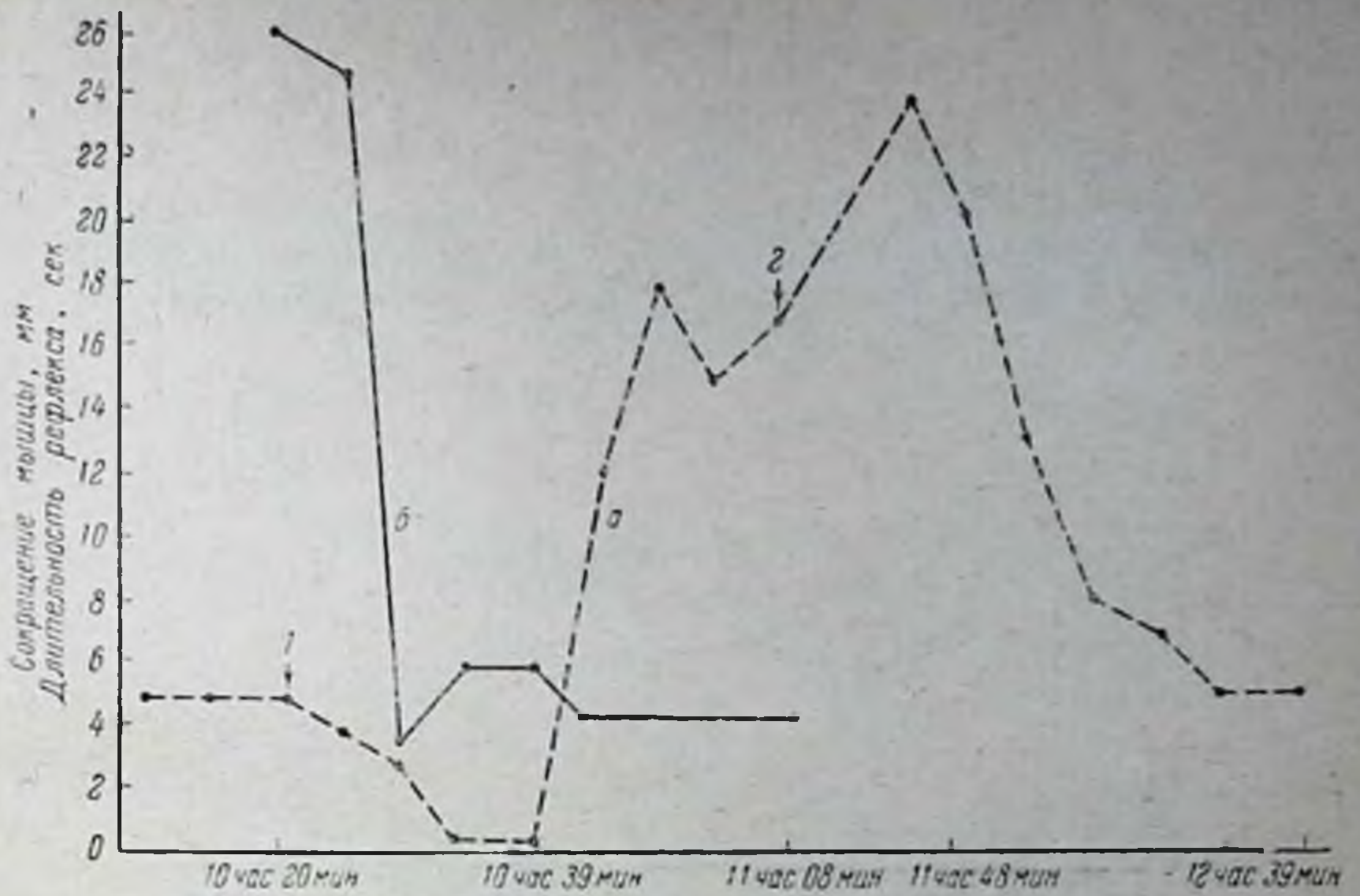


Рис. 17. Изменение длительности рефлекса Гольца при утомлении нервно-мышечного аппарата

а -- длительность рефлекса; б -- сокращения мышцы; 1 — начало работы мышц; 2 — прекращение работы мышц.

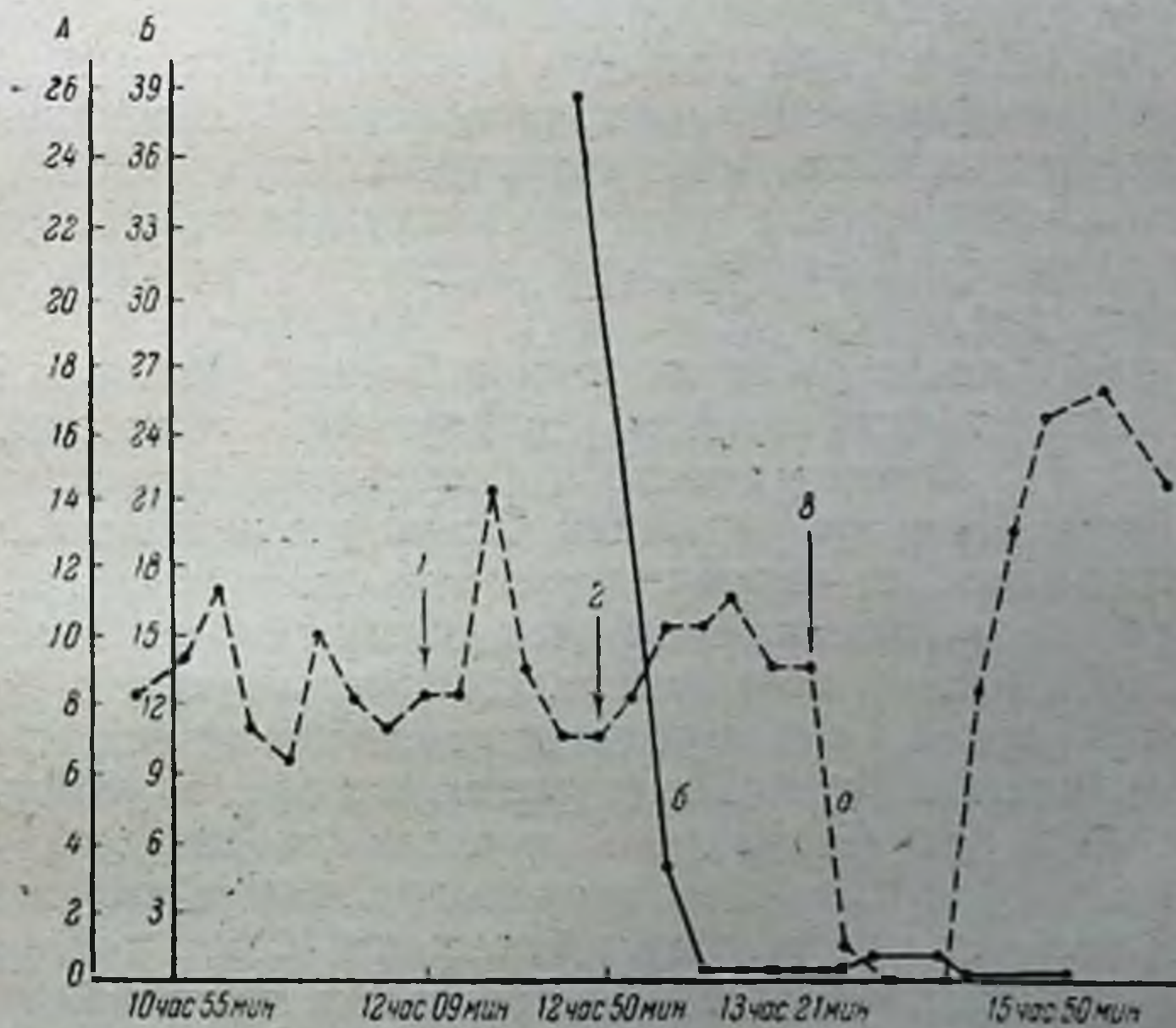


Рис. 18. Длительность рефлекса Гольца при гуморальной изоляции работающего нервно-мышечного аппарата. На ординате: А — длительность рефлекса, сек.; Б — сокращения мышц, мм

а — время рефлекса; б — сокращения мышц; 1 — наложены лигатуры; 2 — начало работы мышц; 3 — лигатуры сняты

тических центров. Удлинение же времени рефлекса в периоде значительного утомления мышц могло быть связано с противоположными явлениями. Для выяснения вопроса об участии в изменении рефлекса центров симпатической нервной системы проведены опыты, в которых исследовалось действие перфузатов мышц на рефлекс Гольца при различных функциональных состояниях центров симпатической нервной системы или при выключении их.

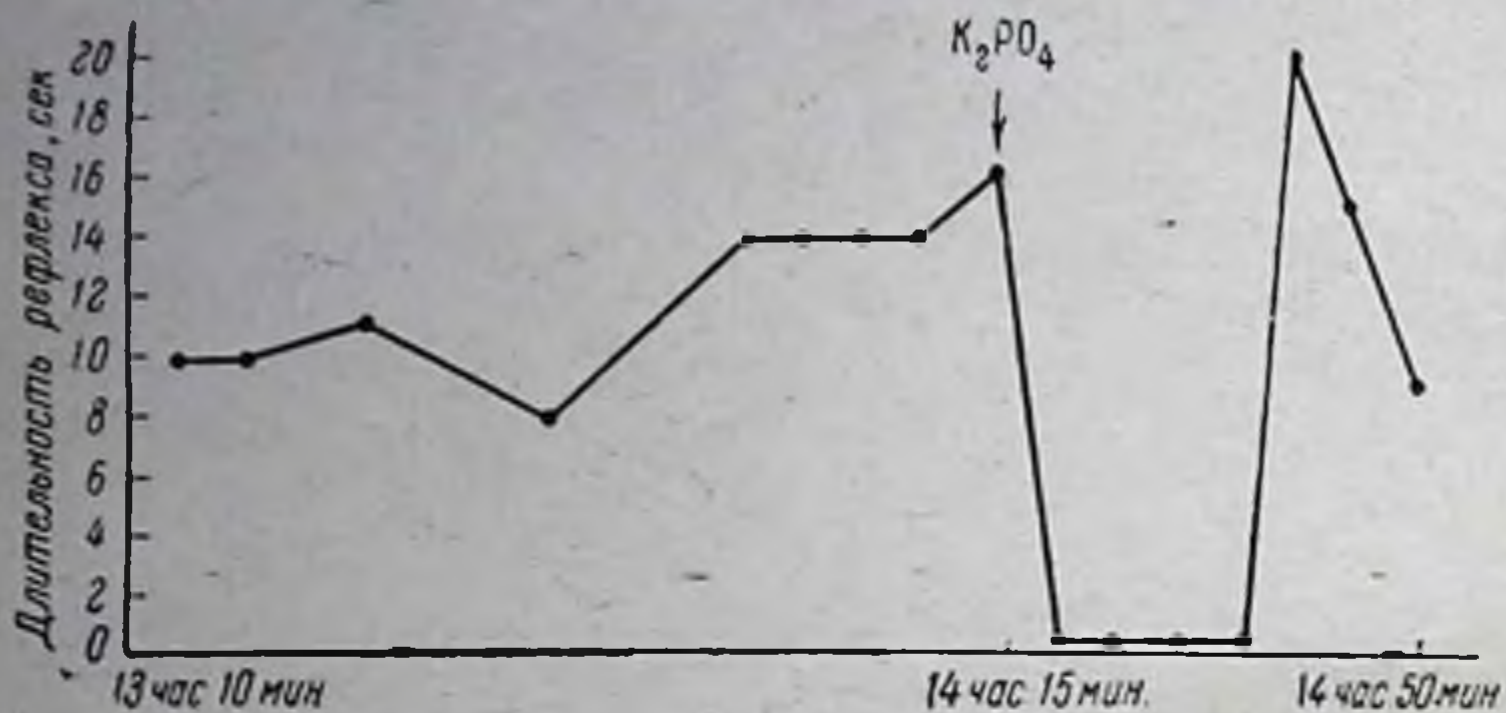


Рис. 19. Влияние «субокципитального» введения фосфорнокислого калия на длительность рефлекса Гольца

Возбуждение симпатических центров вызывалось «субокципитальным» введением $\frac{1}{3} M$ раствора фосфорнокислого калия, для выключения их был использован эрготамин. Количество вводимого эрготамин колебалось в различных опытах от 1 до 0,05 г.

Отмечено, что введение калия в спинномозговой канал вызывает укорочение времени рефлекса, которое затем сменяется удлинением его (рис. 19).

Основываясь на результатах опытов Росина (1934) и Хволеса (1934), показавших, что введение фосфорнокислого калия в спинномозговой канал вызывает возбуждение симпатических нервных центров, можно было предположить, что укорочение времени рефлекса связано с возбуждением центров симпатической нервной системы. Если это предположение верно, то выключение симпатической нервной системы исключит возможность проявления фазы укорочения рефлекса. Предварительное введение эрготамин ведет к слабому удлинению времени рефлекса во время утомления — фаза укорочения времени рефлекса при этом отсутствует.

Удлинение рефлекса после введения эрготамин выражено менее сильно, чем без применения эрготамин. Через полтора часа после введения эрготамин, в спинномозговой канал был введен раствор фосфорнокислого калия. После введения раствора сокращения мышцы усиливаются. Одновременно рефлексорная остановка сердца исчезает и затем появляется снова. Длительность оста-

новки сердца в этой фазе значительно превышает установленные цифры до введения фосфорнокислого калия (рис. 20).

С целью угнетения парасимпатических центров применялся атропин в разведении $1 \cdot 10^{-5}$. Порядок проведения этих опытов был следующий. После 5—6-кратного определения времени рефлекса в спинномозговой канал вводили 0,05—0,1 мл перфузата утомленных мышц. Затем продолжалось определение рефлекса. В период,

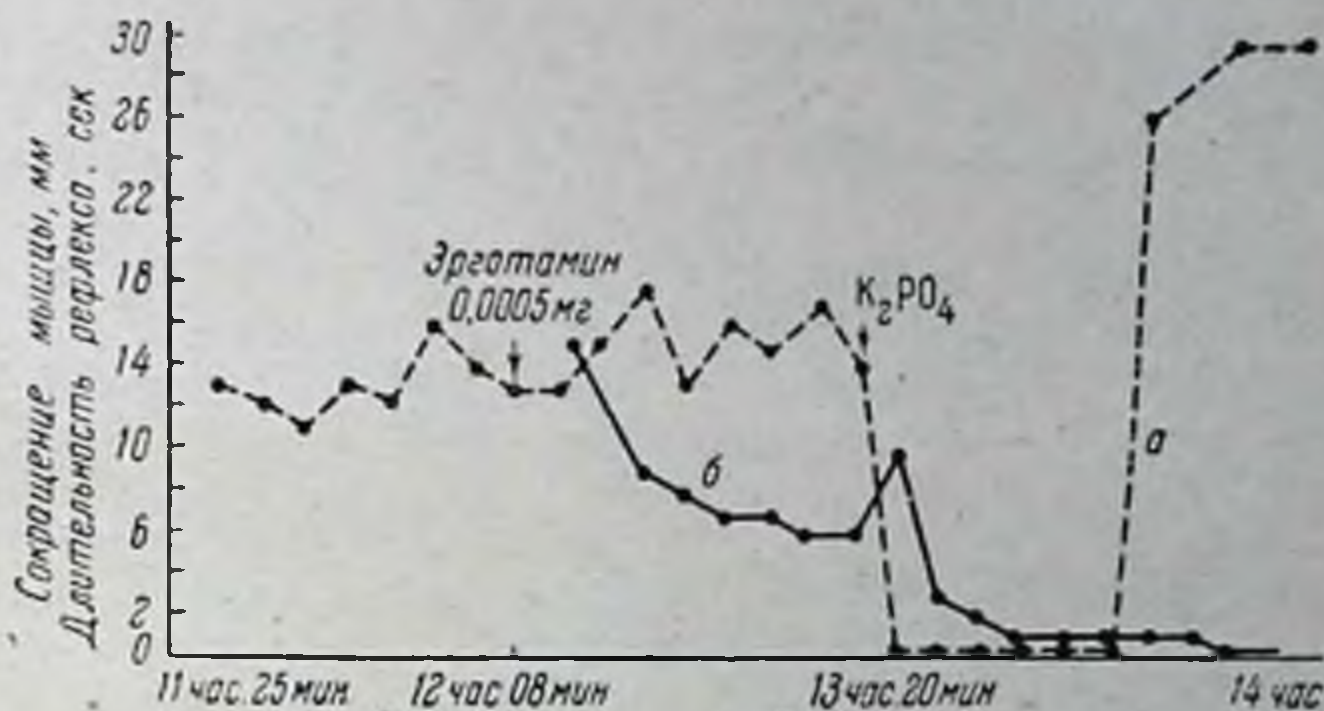


Рис. 20. Влияние «субокципитального» введения эрготамина и фосфорно-кислого калия на длительность рефлекса Гольца при утомлении денервированных мышц

а — время рефлекса; б — сокращение мышц

когда наступала фаза удлинения времени рефлекса, примерно через 20—30 мин., вводили 0,05 мл раствора атропина и продолжалось определение рефлекса.

Отмечено, что введение атропина обрывает развивающееся удлинение рефлексорной остановки сердца, вызванное введением перфузата, и снижает длительность остановки сердца до полного исчезновения рефлексорного ответа, как это наблюдалось при введении фосфорнокислого калия. Через некоторое время рефлексорная остановка сердца снова появляется. Если на таком фоне вводится перфузат работающей, но не утомленной мышцы, то он не вызывает обычного укорочения времени рефлекса.

Атропин сам по себе также вызывает укорочение продолжительности рефлексорно вызванной остановки сердца. Это укорочение иногда сменяется удлинением рефлекса, даже больше первоначального (рис. 21).

Эти наблюдения показывают, что характер и интенсивность проявления рефлекса связаны с функциональным состоянием парасимпатических и симпатических центров. Угнетение парасимпатических центров атропином, так же как и возбуждение симпатических центров фосфорнокислым калием, приводит к снижению реактивности центра блуждающего нерва.

Изменение рефлекса Гольца при утомлении мышц, как показали опыты, также связано с участием центров симпатической и парасимпатической нервной систем. Продукты обмена мышц, образовавшиеся в начальном периоде их работы, вызывают возбуждение симпатических центров. По мере утомления денервированных мышц наблюдается возбуждение парасимпатических центров.

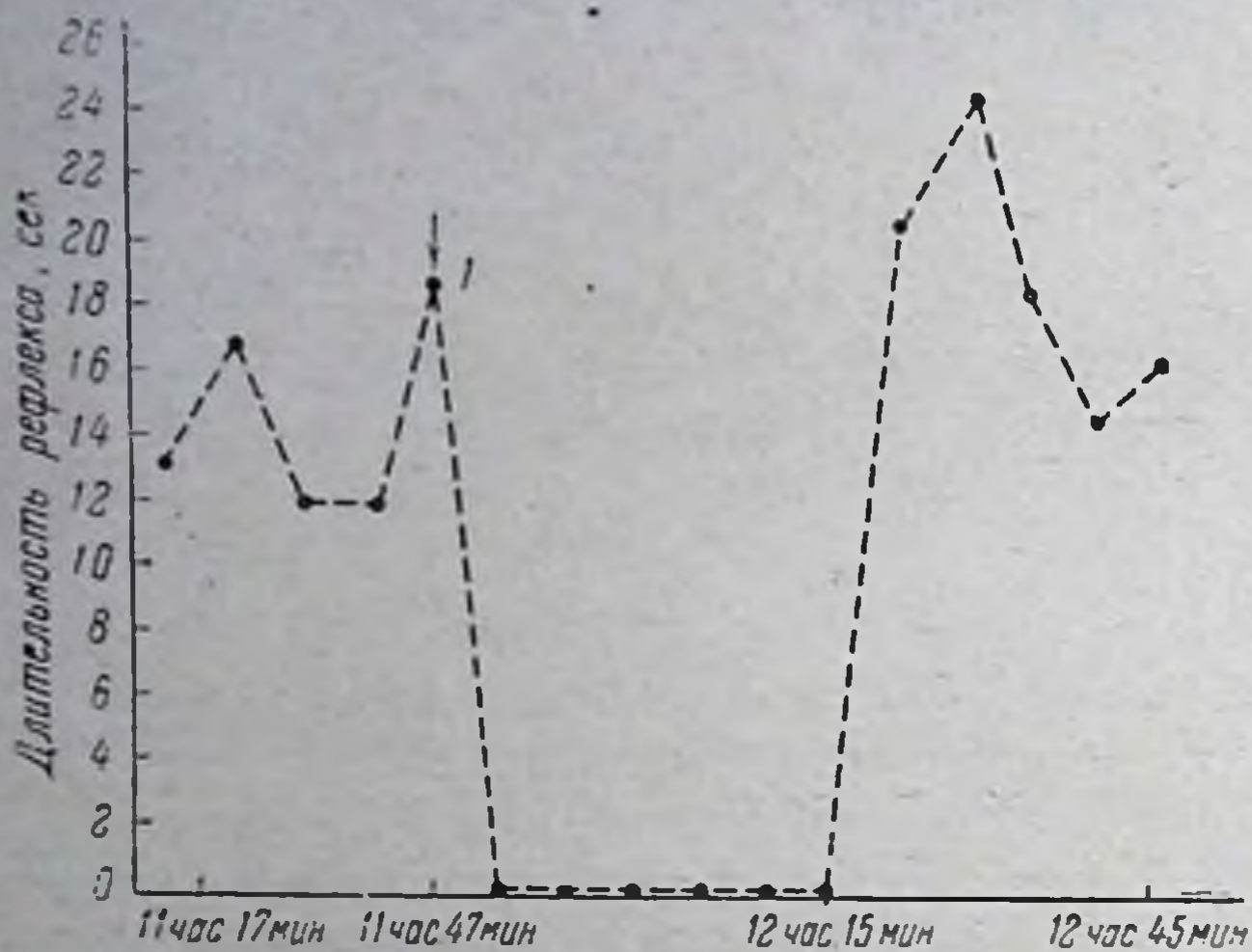


Рис. 21. Влияние «субокципитального» введения атропина на длительность рефлекса Гольца

1 — введение атропина (0,05 мл, 1·10⁻⁹).

Однако, если работа мышцы совершается в условиях предварительного выключения функции симпатических нервных центров, то резких изменений рефлекса не наблюдается, даже при значительном утомлении мышц. Первоначальная фаза укорочения рефлекса отсутствует, а последующая фаза удлинения его выражена слабо.

Введение же эрготамина на фоне удлинения рефлекса, наступившего при утомлении мышц, приводит к быстрому и значительному укорочению длительности рефлекторной остановки сердца. Следовательно:

1. При введении эрготамина в спинномозговой канал до начала работы мышц фаза укорочения рефлекторной остановки сердца, обычно наступающая в начале работы мышцы, отсутствует. Вторая фаза изменения рефлекторной остановки сердца выражена значительно слабее, чем в опытах без эрготамина.

2. При введении в спинномозговой канал атропина фаза удлинения рефлекторной остановки сердца, наступающая при сильном утомлении мышц, отсутствует.

3. Изменение функционального состояния центральной нервной системы обуславливается, в данных условиях опытов, измене-

нием метаболизма работающих и утомленных мышц и изменением внутрицентральных взаимоотношений. В начальном периоде работы мышц продукты обмена, поступающие в кровь, оказывают возбуждающее влияние на симпатические центры. При значительном утомлении мышц в крови появляются вещества, вызывающие возбуждение парасимпатических центров.

УЧАСТИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ИЗМЕНЕНИИ РЕФЛЕКТОРНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ У КОШЕК ПРИ УТОМЛЕНИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

С целью выяснить участие гуморальных механизмов в изменении рефлексорной возбудимости сосудодвигательных центров у кошек определялись прессорная и депрессорная реакция и кровяное давление при утомлении денервированных мышц задних конечностей.

Под эфирным наркозом и местной новокаиновой анестезией у кошек перерезался спинной мозг и седалищный нерв. Производилась двусторонняя перерезка депрессорных нервов и обнажение бедренной артерии, которая соединялась с ртутным манометром для регистрации кровяного давления. Через 1—2 часа после перерезки спинного мозга и снятия эфирного наркоза приступали к определению прессорной и депрессорной реакций до работы мышц.

Прессорная реакция вызываласьжатием обеих сонных артерий, депрессорная — раздражением индукционным током центрального конца перерезанного депрессорного нерва. Реакция определялась через каждые 15—20 мин. Седалищный нерв брали на электроды, изготовленные по типу электродов Шеррингтона. Частота раздражения седалищного нерва — 100—110 в 1 мин., груз — 500—600 г. На кимографе регистрировались прессорная, депрессорная реакции и сокращения мышц.

При работе мышц конечности, в условиях ее связи с организмом только через кровь, функциональное состояние вегетативных центров значительно изменяется. Протокол опыта по определению прессорной и депрессорной реакций при утомлении денервированной конечности приводится ниже.

Как видно из приведенного опыта, эти изменения выражаются в уменьшении прессорной и увеличении депрессорной реакции.

- 9 час. 20 мин. Под эфирным наркозом произведена перерезка спинного мозга в поясничной области. На место разреза наложен ватный тампон, пропитанный 1%-ным раствором новокаина. Эфирный наркоз снят.
- 9 час. 25 мин. Перерезан седалищный нерв левой конечности.
- 9 час. 40 мин. Перерезаны оба депрессорных нерва и отсепарованы обе сонные артерии.
- 11 час. 30 мин. Обнажена правая бедренная артерия и соединена с ртутным манометром.
- 11 час. 40 мин. Седалищный нерв левой конечности взят на электроды и конечность соединена с рычажком Энгельмана.
- 11 час. 20 мин. Начато определение прессорной и депрессорной реакции.

Время и характер исследования	Артериальное давление		Высота сокращения мышц	
	мм рт. ст.	изменение, %	мм	изменение, %
11 час. 20 мин. До раздражения	177			
Прессорная реакция	246	+39		
До раздражения	188			
Депрессорная реакция	156	-17		
11 час. 40 мин. До раздражения	158			
Прессорная реакция	220	+39		
До раздражения	174			
Депрессорная реакция	136	-21		
12 час. 15 мин. До раздражения	136			
Прессорная реакция	180	+32		
До раздражения	136			
Депрессорная реакция	90	-33		
12 час. 25 мин. До раздражения	134			
Прессорная реакция	180	+34		
До раздражения	134			
Депрессорная реакция	90	-32		
12 час. 30 мин. Начало раздражения мышц			40	
12 час. 40 мин. До раздражения	120			
Прессорная реакция	150	+25	18	-55
До раздражения	120			
Депрессорная реакция	86	-28		
13 час. 20 мин. До раздражения	108		7	-82
Прессорная реакция	140/90*	+29/-16*		
До раздражения	110			
Депрессорная реакция	70	-36		
13 час. 45 мин. До раздражения	104		5	-87
Прессорная реакция	120/76*	+15/-26*		
До раздражения	108		3	-92
Депрессорная реакция	60	-44		
14 час. 05 мин. До раздражения	94		—	—
Прессорная реакция	70**	-25		
До раздражения	92			
Депрессорная реакция	70	-24	0	-100
14 час. 25 мин. Работа мышцы прекраще- на				

Время и характер исследования	Артериальное давление		Высота сокращения мышц	
	мм рт. ст.	изменение %	мм	изменение %
15 час. 00 мин. До раздражения	88			
Прессорная реакция	108	+22		
До раздражения	96			
Депрессорная реакция	80	-16		

* Двойная цифра показывает появление депрессорной фазы реакции в ответ на наложение зажимов на обе сонные артерии.

** При наложении зажимов на обе сонные артерии наблюдалась только депрессорная реакция.

После прекращения работы мышцы постепенно наступает частичное восстановление состояния центров. Длительность восстановительного периода колеблется между 35—120 мин.

Доказательством того, что утомление денервированных мышц конечности вызывает снижение возбудимости симпатических сосудодвигательных центров являются опыты с введением в спинномозговой канал витамина В₁.

Витамин В₁, как показано Росиным и Тихой (1945), значительно изменяет функциональное состояние вегетативных центров. Субокципитальное введение 600 γ/кг витамина вызывает резкое усиление прессорной и ослабление депрессорной реакции. Эти факты указывают на повышение рефлексорной возбудимости симпатических и понижение возбудимости парасимпатических сосудодвигательных вегетативных центров.

Как видно из табл. 18, введение кошкам витамина в спинномозговой канал, на фоне сниженной возбудимости симпатических центров при утомлении мышц, вызывает повышение их возбудимости. Эти опыты являются свидетельством того, что изменение

Таблица 18

Изменение прессорной реакции утомленного животного после субокципитального введения витамина В₁
(в % от нормы)

№ опыта	До работы мышц	При утомлении мышц	После введения витамина В ₁	№ опыта	До работы мышц	При утомлении мышц	После введения витамина В ₁
1	+63	+9	+33	4	+41	+37	+95
2	+36	+17	+88	5	+23	—	+57
3	+25	+22	+54	6	+35	—	+42

рефлекторной реакции центральной нервной системы отражает те изменения в ее состоянии, которые имеют место при утомлении денервированных скелетных мышц.

Кровь, взятая у животного на фоне утомления мышц и введенная в сонную артерию другого животного, также вызывает изменения состояния вегетативных центров. При этом кровь, оттекающая от утомленной конечности, как и артериальная кровь этого животного, вызывает снижение прессорной реакции, в то время как кровь, оттекающая от неработавшей задней же конечности, вызывает повышение прессорной реакции.

Аналогичное действие оказывает субокципитальное введение перфузата мышц.

Отмечалось, что перфузаты неутомленных и утомленных мышц оказывают различное действие на состояние вегетативных центров. Введение перфузатов неработающих мышц вызывает незначительное повышение кровяного давления и усиление прессорной реакции. После введения перфузата значительно утомленных мышц отмечается падение кровяного давления, снижение прессорной и усиление депрессорной реакции. Введение же перфузата слабо утомленных мышц вызывает небольшое падение кровяного давления, ослабление прессорной и усиление депрессорной реакции.

Эти данные дают возможность сделать заключение о том, что вещества, появляющиеся в крови в результате утомительной мышечной работы, имеют определенное значение для функционального состояния центральной нервной системы.

СОСТОЯНИЕ
ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ УТОМЛЕНИИ,
И РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ
В ПРОНИЦАЕМОСТИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Работами Л. С. Штерн, начатыми еще в 1919 г., было показано, что количественная и качественная неоднородность химического состава крови и непосредственной среды органов — тканевой жидкости определяется существованием барьерных механизмов, регулирующих прохождение различных веществ из крови в тканевую жидкость. Среди других гисто-гематических барьеров наиболее важным и изученным является гемато-энцефалический барьер, обеспечивающий относительное постоянство внутренней среды мозга — цереброспинальной жидкости.

Существование барьерных механизмов между кровью и мозгом было установлено многочисленными исследованиями, которые показали, что различные вещества, введенные в кровь даже в значительных количествах, накапливаются в цереброспинальной жидкости и в ткани мозга крайне медленно и в небольших количествах. При этом в цереброспинальной жидкости концентрация большинства введенных в кровь веществ всегда ниже концентрации их в крови.

Работами Л. С. Штерн и ее сотрудников установлено, что при различных функциональных состояниях организма проницаемость гемато-энцефалического барьера изменяется.

Эти изменения отмечены при различных физиологических и патологических состояниях: при голодании, бессоннице, болевых и черепномозговых травмах, эпилепсии.

Изменения проницаемости гемато-энцефалического барьера установлены не только по отношению к чужеродным для организма индикаторам, но и по отношению к веществам, свойственным организму.

Последующие исследования подтвердили ранее полученные факты, констатируя изменения проницаемости гемато-энцефалического барьера при различных физических и химических воздействиях. Работы последних лет позволили уточнить некоторые механизмы, обуславливающие селективную проницаемость его и струк-

турные основы, определяющие функцию гемато-энцефалического барьера. Установлена роль нервных и гуморальных механизмов в возникновении изменений проницаемости.

Данные исследований многих авторов по гемато-энцефалическому барьеру, характеризующие историю развития и теоретические представления о его физиологической роли, широко обсуждаются в монографии Г. Н. Кассля «Гемато-энцефалический барьер», опубликованной в 1963 г.

Среди значительного количества исследований в этой области встречаются лишь единичные работы, посвященные влиянию мышечного утомления на проницаемость гемато-энцефалического барьера. Между тем как видно из работы Кассля, Плотицыной и Ромеля (1936), изменение регуляторной функции гемато-энцефалического барьера при мышечном утомлении имеет определенное значение для состояния центральной нервной системы. Они показали, что при утомлении повышается концентрация кальция и фосфора в спинномозговой жидкости. Концентрация сахара (редуцирующих веществ) и калия в спинномозговой жидкости не изменяется, в то время как в крови значительно повышается концентрация сахара и уменьшается концентрация калия. Имми было показано, что при утомлении наступают изменения порога возбудимости спинного мозга и изменение латентного периода двигательной оборонительной реакции на болевое раздражение задней конечности собаки.

Эти факты позволили авторам сделать вывод о связи между мышечным утомлением, проницаемостью гемато-энцефалического барьера и функциональным состоянием центральной нервной системы. Нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера при утомлении и проникновение из крови в спинномозговую жидкость веществ, которые при другом функциональном состоянии не проникают в нее или проникают в незначительном количестве, ведет к изменению состава непосредственной среды мозга — спинномозговой жидкости, что может явиться причиной изменения функционального состояния центральной нервной системы.

Зависимость функционального состояния центральной нервной системы от изменения состава спинномозговой жидкости введением в спинномозговой канал различных веществ было показано многочисленными работами Штерн и ее сотрудников. В настоящее время существование тесной связи между химическим составом спинномозговой жидкости и функциональным состоянием центральной нервной системы не вызывает сомнений.

Нормальное функционирование гемато-энцефалического барьера является одним из условий сохранения относительного постоянства химического состава и физиологических свойств внутренней среды центральной нервной системы, что, в свою очередь, обуславливает ее нормальную жизнедеятельность. Однако необходимо учи-

тивать, что изменение ионного состава спинномозговой жидкости, при различных функциональных состояниях организма, может быть следствием не только нарушения проницаемости гемато-энцефалического барьера, но и результатом изменений метаболизма самой центральной нервной системы. Как в том, так и в другом случае химический состав спинномозговой жидкости будет изменен, хотя это и не дает оснований приписывать полученные изменения нарушенной проницаемости гемато-энцефалического барьера и проникновению различных веществ из крови.

В связи с этим следует особо подчеркнуть, что для изучения изменений проницаемости гемато-энцефалического барьера очень важен выбор вещества — индикатора проницаемости и метода оценки полученных результатов. Важность выбора индикатора диктуется тем, что гемато-энцефалический барьер характеризуется селективной проницаемостью для различных веществ. Такие инородные для организма вещества, как краски, могут иметь совершенно отличную характеристику их прохождения через гемато-энцефалический барьер, чем вещества, свойственные организму. Индикация красками дает общее представление о состоянии барьеров. Выводы о состоянии гемато-энцефалического барьера, сделанные на основании изменений концентрации калия и кальция или фосфора в спинномозговой жидкости по так называемому «коэффициенту проницаемости», также не безупречны. Основные затруднения связаны с тем, что концентрация этих веществ в спинномозговой жидкости является следствием не только проникновения их из крови, но и результатом интенсивности обменных процессов в самой центральной нервной системе и высвобождения их из сложных соединений тканей мозга. Это положение было высказано Л. С. Штери в 1936 г., в котором указывается на ограниченную значимость коэффициента K/Ca в спинно-мозговой жидкости и в крови для выводов о проницаемости гемато-энцефалического барьера.

**ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА
ПРИ МЫШЕЧНОМ УТОМЛЕНИИ
ДЛЯ РАДИОАКТИВНОГО ИЗОТОПА ЙОДА,
КИСЛОГО ФУКСИНА
И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КРОВИ**

Радиоактивные изотопы, широко применяемые для изучения процессов обмена веществ, используются также и с целью изучения проницаемости гемато-энцефалического барьера. Метод радиоактивных изотопов является очень точным количественным методом и имеет то преимущество, что введенные радиоактивные вещества могут быть обнаружены в таких малых количествах, в которых они не могут быть обнаружены химическими методами. Для изучения проницаемости гемато-энцефалического барьера предпоч-

тению должно быть отдано таким веществам, которые не принимают или принимают минимальное участие в обмене мозга.

Одним из таких веществ является радиоактивный изотоп йода, который, по исследованиям Перльмана (Perlman, 1941), Гильда (Gildea, 1943) и других, проникает через гемато-энцефалический барьер крайне медленно и в малых количествах и принимает относительно слабое участие в обмене мозга. Учитывая все это, мы использовали в качестве индикатора проницаемости гемато-энцефалического барьера при утомлении радиоактивный изотоп йода I^{131} в виде натриевой соли. Раствор, не содержащий носителя, имел примесь 0,01 мг Na_2SO_4 .

Опыты проведены на белых крысах весом 130—160 г. Утомление задних конечностей достигалось либо раздражением периферического конца перерезанного седалищного нерва, либо прямым раздражением мышц при перерезке седалищного нерва. Сокращения мышц вызывались одиночными разрядами конденсатора емкостью 0,2 мкф с частотой 60 в 1 мин.

Разряды конденсатора подавались к нервно-мышечному аппарату через индукционную катушку, позволявшую дозировать силу раздражений, и через метромом, регулирующий частоту раздражений. Источник тока — аккумулятор 4 в.

Работающая конечность отягчалась грузом в 50 г. Длительность утомления — 2 часа. За 30 мин. до окончания раздражений в сердце или в вену вводилось 5 мкюри радиоактивного изотопа йода (I^{131}) в объеме 0,5 мл. После декапитации и обескровливания для определения радиоактивности брали кровь и ткань мозга. 40—50 мг ткани равномерно распределяли на поверхности предметного стекла площадью 2 см². Кровь брали на диск фильтровальной бумаги такой же площади и взвешивали. Зная заранее вес диска фильтровальной бумаги, высчитывали вес крови. Препараты подсушивались на воздухе. Счет радиоактивности проводили на счетном аппарате Б-2 торцовым счетчиком. Радиоактивность препаратов рассчитывалась на 100 мг ткани. Проницаемость выражалась процентным отношением радиоактивности ткани к радиоактивности одновременно взятой крови.

У контрольных, неутомленных животных через 30 мин. после введения радиоактивного йода в кровь радиоактивность ткани мозга по отношению к радиоактивности крови была $2,7 \pm 0,3\%$ (табл. 19).

После мышечного утомления радиоактивность мозга повышается с 2,7 до 5,5%. Радиоактивность мозга могла быть обусловлена присутствием крови, оставшейся в ткани после обескровливания животного. Опыты, поставленные для проверки этого вопроса, заключались в определении радиоактивности ткани мозга при одноминутной циркуляции йода в крови (табл. 20).

Как видно из табл. 20 относительная (к крови) радиоактивность ткани мозга, взятого через одну минуту после введения йода в кровь, через 30 мин. и даже через 2 часа, держится на том же уровне. Однородность результатов при одноминутной и двухчасовой длительности циркуляции радиоактивного йода в крови указывает на слабое проникновение его через гемато-энцефалический барьер и дает возможность полагать, что радиоактивность ткани

Таблица 19

Радиоактивность ткани мозга (в количестве импульсов на 100 мг ткани) через 30 мин. после введения в вену 5 мккюри I^{131}

№ опыта	Неутомленное животное			Утомленное животное		
	кровь	мозг	% от крови	кровь	мозг	% от крови
1	1130	15	1,3	420	23	5,47
2	570	25	4,4	330	13	4,00
3	630	20	3,1	600	60	10,00
4	510	11	2,1	540	20	3,7
5	800	18	2,2	490	36	7,3
6	—	—	—	580	28	4,83
7	440	14	3,1	510	23	4,50
8	530	16	3,0	108	7,5	6,94
9	560	21	3,7	920	29	3,2
10	800	21	2,6	—	—	—
11	560	09	1,6	—	—	—
12	1160	42	3,6	—	—	—
13	1140	30	2,6	—	—	—
14	930	30	3,2	—	—	—
Среднее	730	20	$2,7 \pm 0,3$	499	26,6	$5,5 \pm 0,5$

мозга через 1 мин., 30 мин. и 2 часа обусловлена радиоактивностью крови, оставшейся в мозговой ткани после декапитации животного. Радиоактивность самой крови в эти интервалы времени снижается с 2220 имп/мин. на 100 мг ткани до 460. Уменьшение радиоактивности крови может быть обусловлено не только выходом йода из крови в различные ткани, но и связыванием его щитовидной железой и белками сыворотки крови.

Таблица 20

Радиоактивность мозга при различной длительности циркуляции йода в крови

Длительность циркуляции изотопа в организме мин.	Радиоактивность на 100 мг ткани		
	крови имп/мин.	мозга имп/мин	% от радиоактивности крови
1	2220	64	2,9
30	730	20	2,7
120	460	11	2,4

Для решения вопроса о проницаемости гемато-энцефалического барьера для йода особое значение имеет уточнение вопроса о степени связывания его белками крови. Необходимо иметь в виду, что для проницаемости имеет значение только ионизированный йод, не связанный с белками крови. При счете же радиоактивности цельной крови определяется суммарная радиоактивность ее. Связывание радиоактивного йода белками крови исключает возможность проникновения его через гемато-энцефалический барьер. Степень проникновения радиоактивного йода из крови в ткани определяется отношением радиоактивности тканей к общей радиоактивности одновременно взятой крови. При таком расчете, не учитывая количество свободного радиоактивного йода в крови, можно сделать ошибочные выводы относительно проницаемости барьера для йода.

Кроме того, мышечное утомление может изменить связывание радиоактивного йода белками крови. С этой целью радиоактивность определялась после осаждения белков крови и извлечения свободного йода трихлоруксусной кислотой.

Обработка крови, взятой в различные сроки после введения радиоактивного йода как у неутомленного, так и у утомленного животного, проводилась следующим образом: в три пробирки наливали по 5 мл 5%-ной трихлоруксусной кислоты. Кровь наносилась на диск фильтровальной бумаги определенного веса (20—22 мг) и диаметра (2 см), взвешивалась и помещалась на 5 мин. в одну из этих пробирок. Через 15 мин. кровь переносилась на 5 мин. в следующую пробирку. После этой обработки на фильтровальной бумаге оставался радиоактивный йод, связанный с белками крови. Перед определением радиоактивности бумажный диск подсушивался на воздухе. Одновременно производилось определение радиоактивности крови, не подвергавшейся обработке трихлоруксусной кислотой. Радиоактивность белковой фракции крови рассчитывалась в процентах от одновременно взятой, не обработанной крови.

Отмечено, что радиоактивность белковой фракции крови неутомленного животного, взятой через 3, 4, 15 и 30 мин. после введения в кровяное русло радиоактивного йода, составляет 30—36% по отношению к радиоактивности крови, необработанной трихлоруксусной кислотой. Следовательно, через 30 мин. 64—70% радиоактивного йода находится в ионизированном состоянии. Радиоактивность белковой фракции крови утомленного животного почти не отличается от радиоактивности этой фракции крови неутомленного животного (Громаковская, 1963).

Рассчитывая радиоактивность ткани мозга по отношению к общей радиоактивности крови и к свободному ионизированному йоду крови, можно констатировать, что при утомлении проницаемость гемато-энцефалического барьера в отношении йода повышается, на что указывает повышение радиоактивности мозга утомленных крыс с $2,7 \pm 0,3$ до $5,5 \pm 0,5\%$. Эти различия статистически достоверны $P < 0,001$.

Изменение проницаемости гемато-энцефалического барьера при утомлении отмечено также и в опытах на мышах. Утомление мышей достигалось плаванием в резервуаре при температуре воды 28—30°. Высота слоя воды — 18—20 см. В качестве индикатора проницаемости использовалась краска — кислый фуксин, которая, по наблюдениям Грейг и Холланд (Greig и. Holland, 1949), вызывает судороги в случае проникновения ее в центральную нервную систему. В этих опытах также было отмечено повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера при мышечном утомлении. Из 40 контрольных — неутомлявшихся мышей введение 0,2—0,3 мл 10%-ного фуксина вызвало судороги только у 7. Из 40 утомлявшихся мышей судороги наблюдались у 30. Скорость появления судорог при утомлении укорачивается с 171 мин. в контроле до 53 мин. после утомления.

В свете установленного изменения проницаемости гемато-энцефалического барьера при утомлении особый интерес приобретает вопрос о проницаемости гемато-энцефалического барьера для продуктов метаболизма тканей, появление которых в крови утомленного животного показано многочисленными наблюдениями.

Нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера и проникновение из крови в мозг различных веществ, несомненно, имеет значение для функционального состояния центральной нервной системы, обуславливая, по выражению И. П. Павлова, автоматическое возбуждение центров.

Для решения этого вопроса проведены опыты на кошках, у которых определялась рефлекторная возбудимость сосудодвигательных центров по изменению кровяного давления в ответ на раздражение афферентных нервов.

Проницаемость гемато-энцефалического барьера для физиологически активных веществ крови устанавливалась по различиям реакции центров на введение сыворотки крови во внутреннюю сонную артерию (1 мл) и в подмозжечковую цистерну (0,5 мл).

В опыт брали одновременно две кошки, одна из которых служила донором, а другая — реципиентом. У животного донора утомлялись мышцы задних денервированных конечностей. Денервация конечностей производилась в условиях анестезии после предварительной перерезки седалищных нервов и спинного мозга. До начала работы мышц, затем в начальном периоде их работы и при значительном утомлении у животного брали 3—4 мл артериальной крови, сыворотка которой вводилась другому — переработавшему животному-реципиенту.

У животного-реципиента под местной новокаиновой анестезией перерезались оба депрессорных нерва. Внешняя сонная артерия на другой стороне перевязывалась. Каротидный синус на стороне введения сыворотки крови денервировался. Определялась рефлекторная возбудимость сосудодвигательных вегетативных центров в ответ на раздражение центрального конца перерезанного депрессорного нерва (депрессорная реакция) и в ответ на зажатие общих сонных артерий (прессорная реакция). Интенсивность прессорной и депрессорной реакций служила показателем функционального состояния сосудодвигательных центров.

Отмечено, что сыворотка артериальной крови неутомленного животного вызывает различное действие в зависимости от места ее введения. Субокципитальное введение сыворотки артериальной крови, взятой до начала работы мышц вызывает усиление прессорной реакции ($+29 \pm 6\%$). Введение этой же сыворотки во внутреннюю сонную артерию вызывает ослабление прессорной реакции ($-28 \pm 6\%$). Кровяное давление в течение опыта почти не меняется.

В другой серии опытов мышцы денервированных задних конечностей кошки-донора подвергались раздражению в течение одного часа с частотой 150 раз в минуту при нагрузке 300 г. Сокращения мышцы записывались на кимографе. Кровь из артерии была взята, когда сокращения мышц снижались, в среднем, на 36%, по сравнению с начальной высотой. Сыворотка артериальной крови перед введением ее другому животному доводилась до рН 7,3—7,4. У животного-реципиента определялась прессорная и депрессорная реакции до и после введения сыворотки. При утомлении мышц изменяются как свойства сыворотки крови, так и реакция центральной нервной системы на введение этой сыворотки.

Различия реакции центральной нервной системы при введении сыворотки крови этих животных во внутреннюю сонную артерию и субокципитально исчезают.

Сыворотка крови, полученная в этот период работы мышц при введении в центральный конец сонной артерии другого животного, вызывает повышение прессорной и понижение депрессорной реакции. Такое же действие оказывает эта сыворотка и при введении в спинномозговой канал субокципитальным уколом. При субокципитальном введении сыворотки наблюдается более сильно выраженная прессорная реакция центров ($+45 \pm 10\%$), чем при введении в сонную артерию ($+24 \pm 7\%$).

Таким образом, сыворотка крови, взятой у животного в начальном периоде утомления мышц, оказывает одинаковое действие как при введении во внутреннюю сонную артерию, так и в подмозжечковую цистерну. Это действие выражается в усилении симпатической и снижении парасимпатической реакции центров (повышение прессорной и снижение депрессорной реакции).

В опытах следующей серии кровь бралась у животного при значительном утомлении мышц, когда высота сокращений снижалась на 80—90%, по сравнению с первоначальной интенсивностью их сокращений. Работа мышц продолжалась 3—4 часа.

Сыворотка артериальной крови утомленного животного доводилась до рН 7,3—7,4 и, так же как в предыдущих опытах, вводилась субокципитально и в сонную артерию другого животного.

Результаты, полученные в этой серии опытов, отличаются от результатов опытов предыдущих серий. Различия заключаются в том, что сыворотка крови животного при значительном утомлении скелетных мышц теряет способность повышать рефлекторную воз-

будимость прессорных сосудодвигательных центров. Введение такой сыворотки снижает прессорную реакцию ($-19,3; -28 \pm 8\%$). Одинаковая направленность эффекта отмечается как при введении сыворотки в сонную артерию, так и в спинномозговой канал.

Таким образом, свойства сыворотки крови животного при работе мышц претерпевают определенные изменения. Эти изменения имеют различное направление в зависимости от функционального состояния скелетных мышц. В начальном периоде работы мышц повышаются симпатикомиметические свойства крови, при утомлении же отмечается повышение парасимпатикомиметических свойств артериальной крови.

Результаты этих наблюдений позволяют судить не только о характере изменений физиологической активности артериальной крови при утомлении мышц, но и о проницаемости гемато-энцефалического барьера для этих веществ.

Изменение проницаемости гемато-энцефалического барьера у неутомленного животного при введении ему крови утомленного привели к предположению о том, что эти изменения могут возникать под влиянием веществ, появляющихся в крови при утомлении мышц. В опытах, в которых во внутреннюю сонную артерию неутомленного животного вводилась сначала сыворотка крови утомленного животного, а затем неутомленного, отмечено не ослабление, как обычно, а усиление прессорной реакции (табл. 21).

Таблица 21

Влияние сыворотки крови утомленного и неработавшего животного на прессорную реакцию (в % от нормы)

Введение крови слабоутомленного животного		Разница	Введение крови неработавшего животного		Разница
до введения	во время введения		до введения	во время введения	
+69	+95	+26	+59	+148	+89
+24	+41	+17	+30	+41	+11
+26	+46	+20	+17	+36	+19
+33	+36	+3	+28	+33	+5

Эти опыты показывают, что при утомлении в крови появляются вещества, изменяющие проницаемость гемато-энцефалического барьера. Такими веществами могут быть ацетилхолин, гистамин, серотонин, адреналин и норадrenalин, которые, по многочисленным наблюдениям, обладают способностью влиять на проницаемость кровеносных капилляров вообще и на проницаемость гемато-энцефалического барьера, в частности.

Влияние ацетилхолина на проницаемость гемато-энцефалического барьера отмечено Грейг и Холланд (Greig u. Holland, 1949). В качестве индикатора они использовали кислый фуксин, который, по наблюдениям Барбур и Абель (1910), слабо и медленно проникает из крови в центральную нервную систему. Проникновение его в мозг вызывает судороги. Вводя лягушкам в дорзальный мешок кислый фуксин вместе с ацетилхолином и физостигмином, они следили за скоростью появления судорог. Отмечено, что у лягушек, получивших только фуксин, судороги наступают через 12,6 часа, в то время как у животных, которым кроме фуксина были введены ацетилхолин с физостигмином, судороги наступили в среднем через 34 мин. Введение физостигмина с ацетилхолином без краски судорог не вызывает.

Кук, Харст и Сван (Cook, Hurst a. Swan, 1952) показали, что адреналин и питуитрин повышают проницаемость гемато-энцефалического барьера для метиленовой синьки. При исследовании роли вегетативной нервной системы в изменении проницаемости гемато-энцефалического и гемато-офтальмического барьеров при пониженном атмосферном давлении было установлено (бромидным методом Вальтера в опытах на кроликах), что введение адреналина или ацетилхолина, подобно пониженному атмосферному давлению, увеличивает проницаемость этих барьеров для брома (Оно Нигозиго, 1952). Келентай (Kelentei, 1955) в опытах на кошках и кроликах наблюдал, что введение в вену или под кожу адреналина в количестве 10—100 мг на животное повышает переход пенициллина и стрептомицина через гемато-энцефалический барьер в мозг и в спинномозговую жидкость, чего никогда не наблюдается в физиологических условиях даже при введении больших доз антибиотиков. Эрготамин в дозе 0,2 мг/кг не изменяет проницаемости гемато-энцефалического барьера, но тормозит повышение проницаемости, вызванное введением адреналина.

Беккер и Эйрд (Becker a. Aird, 1955) исследовали влияние на проницаемость гемато-энцефалического барьера для веществ сульфонаминовой группы (сульфопиридин, сульфаниламид) различных фармакологических воздействий. По их наблюдениям, адреналин не оказывает четкого действия на проницаемость гемато-энцефалического барьера. Введение атропина снижает повышенную проницаемость гемато-энцефалического барьера, вызванную аминофилином. Эти наблюдения привели их к выводу о более значительной роли ацетилхолина в проницаемости гемато-энцефалического барьера.

Фельдес и Келентай (Földes a. Kelentei, 1954) установили, что внутривенное введение гистамина повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера в отношении пенициллина и стрептомицина.

Значение гистамина для изменений проницаемости гемато-энцефалического барьера показано в работах Громаковской, Кричев-

478
ской и Рапопорт (1959) и Кричевской (1961). Крысам и мышам вводили вещества, освобождающие гистамин или уменьшающие его содержание в организме (полмиксин), а также вещества — антагонисты гистамина (димедрол и перновин). Установлена связь между гистамином и проницаемостью гемато-энцефалического барьера. В опытах на крысах показано, что введение перновина или димедрола устраняет повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера при рентгеновском облучении животных. В опытах на мышах установлено, что однократное внутрибрюшинное введение полмиксина В, освобождающего, по наблюдениям Парра и Вест (Parrot a. West, 1957), гистамина, сопровождается повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера. Показателем этого является ускорение появления судорог при внутрибрюшинном введении кислого фуксина. При введении 0,15—0,2 мг полмиксина за 30 мин. до введения фуксина процент животных, у которых появлялись судороги, возрастает с 23 до 83%, что, несомненно, указывает на усиление проникновения краски в центральную нервную систему.

После многократного введения полмиксина в течение трех дней проницаемость гемато-энцефалического барьера уменьшается. При этом судороги наступают только у 11% подопытных мышей (Кричевская, 1961).

По нашим наблюдениям (Громаковская, 1963), внутрибрюшинное введение мышам 1—2 мг гистамина повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера для кислого фуксина. Об этом свидетельствует повышение процента животных, давших судороги при введении им гистамина, с 15 в норме до 37%, и ускорение их проявления с 117 до 72 мин.

По наблюдениям Рапопорт и Громаковской (1960), резерпин, освобождающий серотонин и норадреналин, также влияет на проницаемость гемато-энцефалического барьера.

Введение крысам в желудок или внутрибрюшинно резерпина в количестве 2—4 мг/кг веса за 19—22 часа до декапитации вызывает значительное повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера для радиоактивного изотопа фосфора (P^{31}). После многократного введения резерпина в течение 4 дней (первые 3 дня по 2 мг/кг и накануне опыта 4 мг/кг) проницаемость гемато-энцефалического барьера для радиоактивного фосфора не отличается от проницаемости контрольных животных, не получавших резерпина.

В опытах, проведенных на мышах при использовании в качестве индикатора кислого фуксина (0,2—0,3 мл 10%-ного раствора), также было отмечено влияние резерпина на проницаемость гемато-энцефалического барьера. О повышении проницаемости судили по скорости появления судорог со времени введения фуксина у животных, получавших и не получавших резерпин, что расценивалось как показатель повышенной проницаемости гемато-энцефали-

ческого барьера для этой краски. Введение резерпина в количестве 7,5 мг/кг за 30—75 мин. до введения фуксина резко повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера у мышей. Количество животных, у которых появились судороги, возрастает после введения резерпина с 21 до 61,5%. Время появления судорог и гибели животных укорачивается с 26 час. 34 мин. до 14 час. 35 мин. При истощении серотонина и норадреналина многократным введением резерпина число мышей, давших судороги, уменьшается с 21 до 8%.

Повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера для кислого фуксина отмечено также и при внутрибрюшинном введении различных доз серотонина. Введение контрольным мышам 0,2 мл 10%-ного раствора фуксина вызывает судороги у 15% животных. Введение 50 μ серотонина за 10 мин. до введения фуксина увеличивает количество животных, давших судороги с 15 до 28%. При введении 100 μ серотонина судороги наблюдаются у 44% животных, а при введении 200 μ серотонина — у 88% животных. Внутрибрюшинное введение одного серотонина таких нарушений не вызывает.

Эти наблюдения показывают, что серотонин играет значительную роль в изменении функционального состояния гемато-энцефалического барьера, вызывая повышение его проницаемости для веществ, циркулирующих в крови.

Таким образом, сопоставление наших данных и результатов, полученных другими авторами, приводит к мысли, что изменения проницаемости гемато-энцефалического барьера при утомлении зависит от каких-то физиологически активных веществ. Точная идентификация веществ, появляющихся в крови при мышечном утомлении и механизм их действия должны служить предметом дальнейших исследований.

РОЛЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРОНИЦАЕМОСТИ КАПИЛЛЯРОВ

Учитывая, что избирательная проницаемость гемато-энцефалического барьера обеспечивается не только специфическими морфологическими структурами центральной нервной системы (мягкая мозговая оболочка, нейроглия, пограничные глиальные мембраны, гистиоциты оболочек мозга), но и структурными элементами кровеносных капилляров, представляется уместным коснуться также и результатов исследований, посвященных вопросу о роли физиологически активных веществ в механизмах проницаемости капилляров различных органов.

Среди большого количества исследований регуляции проницаемости капилляров значительное место занимают работы, проведенные методом экспериментальной провокации отека при воспалительных процессах.

Как показали Спектор и его сотрудники, эксудат, полученный из плевральной полости крыс, вызванный введением в правое межплевральное пространство 0,1 мл скипидара, обладает способностью повышать проницаемость кровеносных сосудов. При нормализации проницаемости исчезает и способность эксудата повышать проницаемость.

По наблюдениям Спектора (Spector, 1956), фактор проницаемости связан с белками сыворотки крови, главным образом с глобулинами.

При исследовании механизмов нарушения проницаемости при воспалении Спектор (1957) установил, что в сыворотке крови содержатся две фракции глобулинов, имеющих отношение к проницаемости сосудов. Одна из этих фракций обладает способностью повышать проницаемость, другая — уменьшать ее. Фракция глобулинов сыворотки крови, повышающей проницаемость сосудов в нормальных условиях, находится в неактивном состоянии. Это состояние обусловлено действием глобулин-ингибиторов, которые обладают способностью не только угнетать действие глобулинов, повышающих проницаемость, но и устранять повышение проницаемости сосудов, вызываемое серотонином. Это дает основание авторам сделать заключение о роли серотонина в этих процессах. По мнению Спектора и Уиллугби (Spector a. Willoughby, 1957), активирование глобулинов, повышающих проницаемость, обусловлено серотонином и гистамином, освобождающимися из тромбоцитов. Свободный от тромбоцитов эксудат, собранный в течение 24 часов после введения скипидара, не содержит серотонина и не изменяет проницаемости капилляров для внутривенно введенной краски.

Роль серотонина и гистамина в повышении проницаемости кровеносных сосудов при воспалении подтверждается также и тем фактом, что в эксудате, собранном через 30—60 мин. или через 24 часа после введения скипидара, содержится серотонин и гистамин (Спектор и Уиллугби, 1957), которые, по их мнению, являются медиаторами проницаемости при воспалении. Значительная роль отводится серотонину, действие которого на проницаемость капилляров кожи для краски в 100 раз превышает действие гистамина. По наблюдениям же Ровлей и Бендит (Rowley a. Benditt, 1956), серотонин в 200 раз активнее гистамина в отношении капиллярной проницаемости у крыс. На основании своих многочисленных наблюдений, Спектор приходит к выводу, что при любом повреждении ткани из разрушенных клеток освобождаются вещества, которые приводят, во-первых, к освобождению серотонина и гистамина из тромбоцитов и, во-вторых, к активации прекурсора глобулина проницаемости. Эта активация настолько массивна, что способна подавить влияние свободного глобулина-ингибитора и поддерживать на определенном уровне освобождение серотонина и гистамина.

Беркиншау-Смит, Морган и Райт (Berkinshaw-Smith, Morgan a. Wright, 1962) в опытах на морских свинках наблюдали повышение проницаемости капилляров мышц для Эванс синей под влиянием гистамина и брадикинина, введенных во внутреннюю сонную артерию.

Значительное количество серотонина, обнаруженного в тучных клетках, вблизи капиллярного ложа, также указывает на роль серотонина в проницаемости сосудов. Спарроу и Вильгельм (Sparrow a. Wilhelm, 1957) изучали влияние серотонина на проницаемость капилляров кожи у различных животных. Изменение капиллярной проницаемости, вызванное внутрикожным введением гистамина, серотонина и соединений 48—80, сравнивалось по интенсивности выхода введенной в кровь краски из капилляров. Реакция определялась по величине окрашенного пятна. Отмечено, что гистамин значительно усиливает проницаемость для краски. Интенсивность этого усиления одинакова для морских свинок и кроликов. Серотонин вызывает повышение проницаемости у крыс в 11 раз более сильное, чем гистамин. Препарат 48—80 наибольшее действие в отношении проницаемости оказывает на морских свинок и крыс.

Парра и Вест (Parratt a. West, 1957), вводя крысам освободители гистамина — полимиксин (1 мг/кг веса), соединенные 48—80 или освободитель серотонина — резерпин (10 мг/кг веса), наблюдали значительное усиление выхода, введенной в вену краски (Эванс синий) из кровеносных сосудов кожи. Однако истощение содержания гистамина или серотонина в тканях многократным введением полимиксина или резерпина значительно уменьшает, но не устраняет появление отеков и выхода краски из сосудов при введении освободителей гистамина или серотонина. Авторы допускают существование третьего фактора проницаемости, помимо серотонина и гистамина, химическая природа которого неясна. Гловер, Гринфильд, Кидд и Велан (Glover, Greenfield, Kidd, a. Whelan, 1958) показали, что введение серотонина в дозах 1, 4, 16 γ или гистамина в дозах 1, 2, 5 γ в артерию людям вызывает уже через несколько минут увеличение объема руки, что указывает на возможное образование отека вследствие повышения проницаемости сосудов. Норадrenalин и адреналин в дозах 0,1; 0,4; 1,0 γ вызывает снижение объема руки в покое, что указывает на уменьшение емкости сосудов конечности. При этом действие норадrenalина превышает действие адреналина.

По наблюдениям Кабинса, Молина и Катца (Kabins, Molin a. Katz, 1959), быстрое введение 0,5—6,5 мг серотонина в легочную артерию собак вызывает повышение проницаемости сосудов и отек легких. Отек легких был ими отмечен как на стороне введения серотонина, так и на другом контрольном легком, куда серотонин не вводился. Этот факт авторы рассматривают как свидетельство участия гуморальных механизмов, полагая, что при введении серотонина образуются какие-то вещества, которые гуморально мо-

гут вызвать отек другого легкого. Медакович (Medakovic, 1959) также указывает, что в появлении отеков значительную роль играет серотонин. Так, введение крысам яичного белка (0,5 мл на 100 г веса тела) или серотонина вызывает появление отека задних конечностей. Такая же реакция отмечена и при введении под кожу одной конечности освободителя серотонина — резерпина в дозе 0,1 мг. Внутрибрюшинное введение яичного белка через сутки после введения резерпина вызывает на конечности, в которую вводился резерпин, менее значительный отек, по сравнению с тем, что наблюдается на другой контрольной конечности, в которую резерпин не вводился. Введение под кожу антагониста серотонина — диплотиамиды лизергиновой кислоты в дозе 4 мг/кг за 30 мин. до введения яичного белка устраняет появление белкового отека. Авторы полагают, что в появлении отека, вызванного введением яичного белка, принимает участие серотонин. Обнаружено, что белок вызывает повышение выхода серотонина из кожи в окружающий раствор. Этот раствор вызывает сокращение изолированного желудка крыс. Связывание серотонина или истощение содержания его в организме устраняет появление отека, обычно наблюдаемого при введении яичного белка (West, 1957).

Гозси и Като (Gözszy a. Kató, 1960, 1961, 1963) отметили, что истощение серотонина внутрибрюшинным введением крысам резерпина (0,3 мг на 100 г веса) изменяет выход индийской туши из сосудов. Внутривенно введенная крысам коллоидная краска за несколько часов до или после резерпина не накапливается на эндотелиальных клетках капилляров и не появляется в перикапиллярных межклеточных пространствах, что бывает у животных, не обработанных резерпином. После введения резерпина внутрикожно введенный гистамин (10 γ) также не вызывает повышения проницаемости сосудов кожи. У животных, обработанных полимиксом В, также не наблюдается изменений проницаемости капилляров кожи для краски.

Авторы приходят к заключению, что выход веществ из кровяного русла связан с активацией эндотелия капилляров, что характеризуется прилипанием красящих веществ к стенке капилляра и проникновением их через капилляр. Роль активаторов эндотелия играет серотонин и гистамин.

На значительную роль гистамина в активации эндотелия капилляров указывают работы Янчо (Jancho, 1941), Того (Тоого, 1942), Матолци (Matoltsy, 1951) и Алксне (Alksne, 1959). Как показано Янчо, эндотелий капилляров и мелких артерий подкожной клетчатки и мышц жадно захватывает краску при втирании ее в бритую кожу живота кошек, морских свинок, крыс и мышей при одновременном введении туши в вену. Матолци в опытах, проведенных на крысах и мышах, наблюдал, что под влиянием гистамина эндотелий капилляров приобретает способность фагоцитировать индийскую тушь. Введение антигистаминных препаратов значи-

тельно снижает или полностью подавляет фагоцитирующую способность эндотелия в отношении частиц краски. Алксиз методом электронной микроскопии показал, что гистамин вызывает повышение проницаемости капилляров для коллоидных частиц сульфида ртути (HgS). Автор полагает, что наблюдавшиеся изменения являются следствием влияния гистамина на состояние цитоплазмы клеток эндотелия капилляров. По мнению многих авторов, гистамин обладает специфической функцией активирования эндотелия капилляров и повышения его способности адсорбировать различные инородные вещества.

По наблюдениям Стюарт и Блисса (Stewart a. Bliss, 1957), в плазме крови содержатся вещества неизвестной химической природы, обладающие способностью изменять проницаемость капилляров. Введение внутрикожно 0,1 мл плазмы крови этих же людей вызывает усиленный выход введенной в вену краски Т-18-24. При этом диаметр окрашенного пятна в том месте, где была введена плазма крови, превышает размер контрольного пятна в месте введения физиологического раствора. С целью идентификации этого вещества авторы исследовали гистамин. Отмечено, что внутрикожное введение 0,1 мг гистамина также вызывает повышение проницаемости сосудов для краски. Однако введение антигистаминных препаратов лишь уменьшает, но не исключает выхода краски из крови после введения гистамина и не изменяет проницаемости под влиянием плазмы крови.

По наблюдениям Лоуренса, Каген, Ледди и Бекер (Lawrence, Kagen, Leddy a. Becker, 1963), вещества, содержащиеся в плазме крови людей, изменяющие проницаемость капилляров кожи морской свинки, относятся к глобулинам. Методами электрофореза и хроматографии они установили наличие двух фракций глобулинов. При электрофорезе сыворотки крови одна фракция глобулинов накапливается так же, как и гамма-глобулины на катоде (фракция А). Другая же накапливается на аноде (фракция В) подобно бета-глобулинам. Введение морским свинкам антигистаминных препаратов не снимает действия этих глобулинов сыворотки крови на проницаемость сосудов кожи.

К мысли о возможности непосредственного участия различных физиологически активных соединений в проницаемости кровеносных сосудов приводят также и наблюдения, установившие содержание этих соединений в стенке кровеносных сосудов. По наблюдениям Эйлера (Euler, 1946; Euler a. Parkhold, 1951), Шмитерлоу (Schmitterlöw, 1948), в ткани стенок артериальных и венозных сосудов содержится норадреналин.

Как показали Фаредин и Винтер (Faredin, Winter и др., 1959), в стенке кровеносных сосудов содержится также и гистамин. Фаредин, Винтер и Танос (Faredin, Winter, Tanos, 1958) показали, что резерпин вызывает истощение содержания норадреналина в стенках артериальных сосудов. Раздражение, обычно вызывавшее

сокращение сосудов, после введения животным резерпина не оказывает действия на сосуды. Изучая влияние эрготамина на кровяное давление у резерпинизированных кроликов, Шмит и Шмит (Schmitt a. Schmitt, 1959) установили, что введение 1 мг эрготамина вызывает снижение кровяного давления, но если кроликам предварительно за 24 часа до этого был введен резерпин в количестве 5 мг/кг, то эрготамин вызывает повышение кровяного давления. По мнению авторов, различия в действии эрготамина связаны с изменением содержания в стенках кровеносных сосудов норадреналина, участвующего в изменении тонуса сосудов.

Повышение кровяного давления при введении эрготамина животным, обработанным резерпином, связано с истощением содержания норадреналина. Для изучения роли норадреналина, содержащегося в стенках кровеносных сосудов, Барн и Ранд (Birn a. Rand, 1960) исследовали вазомоторные изменения, вызванные раздражением симпатических нервов до и после введения норадреналина. В ответ на раздражение прямоугольным током пороговой силы симпатической цепочки у собак, находившихся под наркозом, они отмечали сужение сосудов, определяемое по количеству оттекающей жидкости от конечности, перфузируемой раствором Кребса. При введении норадреналина (0,2 мг в течение 20 мин.) эффект раздражения симпатической цепочки усиливается.

О физиологической роли норадреналина, содержащегося в стенке кровеносных сосудов, свидетельствуют также и наблюдения Ванда (Wand, 1961). Он показал, что в регуляции кровотока, обусловленного просветом кровеносных сосудов, принимает участие симпатическая нервная система. Раздражение симпатической цепочки у собак вызывает снижение кровотока в бедренной артерии, связанное с уменьшением просвета сосудов. После введения животным под кожу резерпина Ванд отметил изменение кровотока в артерии при раздражении симпатических нервов. Так, если раздражение симпатической цепочки у животных до введения резерпина вызывает снижение кровотока на 22—63%, по сравнению с нормой, то после многократного введения резерпина в течение 10 дней по 0,006 мг/кг раздражение симпатического нерва повышает кровоток на 170%, по сравнению с контролем, что указывает на отсутствие сосудосуживающего действия симпатического нерва. Автор приходит к заключению, что резерпин снижает содержание норадреналина в стенках кровеносных сосудов, что и обуславливает отсутствие эффекта сужения сосудов при раздражении симпатических нервов.

По наблюдениям Шевиллард и Лаури (Chevillard a. Lawry, 1963), норадреналин принимает участие также и в осуществлении сосудорасширяющего действия никотиновой кислоты. Обычно наблюдаемое расширение сосудов уха при введении никотина снимается, если через яремную вену перфузируется раствор, содержащий адреналин.

Как видно из приведенных работ, роль физиологически активных веществ в регуляции вазомоторных реакций и проницаемости сосудов очень сложна. Различные физиологически активные вещества, циркулируя в крови, могут оказывать влияние через нервные структуры иннервированных участков кровеносных сосудов, изменяя их состояние. Значительна роль гуморальных механизмов также и в регуляции проницаемости ненервированных участков сосудистой системы, где различные физиологически активные вещества действуют непосредственно на структуры кровеносных сосудов, обуславливающих их проницаемость.

Особый интерес для разбираемого вопроса представляют работы последних лет, установившие присутствие в стенках кровеносных сосудов физиологически активных веществ и указывающие на значение не только циркулирующих в крови продуктов метаболизма тканей, но и физиологически активных веществ, содержащихся в стенке самих сосудов.

Несмотря на обилие экспериментальных данных, механизм регуляции проницаемости сосудов в нормальном состоянии и нарушения этого процесса в различных физиологических и патологических условиях остаются не раскрытыми до конца. Бесспорно лишь, что регуляция вазомоторных реакций и проницаемости сосудов осуществляются при непосредственном участии гуморальных механизмов. При различных функциональных состояниях, в частности, при значительном мышечном утомлении, в силу изменения регуляторных процессов, изменяются соотношения в интенсивности освобождения и разрушения продуктов метаболизма тканей, таких, как гистамин, серотонин, норадреналин, ацетилхолин, имеющих прямое отношение к механизмам регуляции проницаемости как капилляров вообще, так и барьерных приспособлений центральной нервной системы, гемато-энцефалического барьера, в частности.

Анализируя значение гуморальных механизмов в наблюдавшемся нами повышении проницаемости гемато-энцефалического барьера, при утомительной мышечной работе, можно заключить, что эти механизмы и в данных условиях играют заметную роль. Они обуславливают изменение физиологических свойств крови, нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера и изменение возбудимости вегетативных сосудодвигательных центров. Эти наблюдения указывают также на возможность осуществления афферентации при помощи гуморальных механизмов. Несомненно, что в естественных условиях существования организма информирование центральной нервной системы о процессах, совершающихся на периферии, осуществляется при помощи быстро текущих нервных сигнализаций. Однако при определенных условиях выявляется наличие также и гуморальных влияний различных органов, в частности нервно-мышечного аппарата, на центральную нервную систему.

К ВОПРОСУ О ТЕОРИЯХ УТОМЛЕНИЯ

Глубокое изучение роли центральных и периферических отделов нервной системы в развитии утомления шло главным образом по пути выяснения вопроса о том, где локализируются те изменения, которые при длительной и интенсивной работе мышц приводят к их утомлению. Экспериментальное выяснение этих вопросов было начато Введенским при изучении процессов возбуждения и торможения.

В работах, относящихся к 1884, 1900 гг., Введенский установил, что при определенных условиях (снабжение кислородом) нерв практически не утомим. Он наблюдал, что изолированный нерв, раздражаемый в атмосфере воздуха, не проявляет признаков утомления, даже если раздражение его продолжалось 9—12 час. непрерывно. Утомление мышцы в тех же условиях наступает через несколько минут. Но эта же мышца, утомленная при раздражении нерва, способна еще долго сокращаться при прямом ее раздражении. Эти наблюдения показали, что нерв и мышца обладают способностью относительно долго производить работу, состояние же утомления наступает раньше всего в миелиевых синапсах.

Изучение процессов утомления в рефлекторных путях, замыкающихся как через короткие, спинальные сегменты, так и более длинные, включающие высшие отделы центральной нервной системы, показало различную степень утомляемости отдельных звеньев. В отличие от нервных и мышечных волокон, нервные центры легко утомляемы. Утомление их характеризуется снижением и потерей способности воспроизводить рефлекторные ответы.

Многочисленные экспериментальные наблюдения служат доказательством того, что при длительном раздражении чувствительных нервов утрата способности отвечать на него связана с изменением функционального состояния центральной части рефлекса.

Еще в 1884 г. Введенский впервые отметил большую утомляемость чувствительных нервных приборов, по сравнению с дви-

гательными. Затем, значительно позже, отсутствие явления утомления в двигательных нейронах описал Шеррингтон (Sherrington, 1906). По его наблюдениям, исчезновение сгибательного рефлекса при длительном раздражении одного из чувствительных нервов может быть снова восстановлено, если вскоре после этого раздражать другой чувствительный нерв того же рефлекторного поля. Восстановление рефлекторных реакций наблюдается и в тех случаях, когда второе раздражение производится одновременно с первым в стадии утомления. По мнению Шеррингтона, наиболее высокой утомляемостью обладает первый воспринимающий чувствительный нейрон. Иначе говоря, утомление локализуется до эфферентной части рефлекторного пути. Об этом говорят и опыты Баглиони (Baglioni, 1907), который показал, что при рефлекторном утомлении эфферентный путь не участвует. Если, например, у лягушки, отравленной стрихнином и потерявшей способность к рефлекторной деятельности, раздражать мозг с передней стороны грудной области, то появляются движения задних лапок. Так как при таком способе раздражения возбуждаются передние и боковые столбы, волокна которых оканчиваются около двигательных нейронов, то, надо думать, что наблюдавшийся двигательный ответ лапок свидетельствует об отсутствии утомления в эфферентной части рефлекса.

На примере раздражения двигательных нейронов глазных мышц Лоренте де Но (Lorente de No, 1936) показал их неутомляемость. Если же глазная мышца утомлялась рефлекторно при включении афферентного пути рефлекса, то наблюдалось быстро наступающее ослабление сокращения глазных мышц.

Анализируя процессы утомления в рефлекторной дуге, Беритов (1947) приходит к выводу, что сущностью утомления является нарушение процессов в координационных механизмах центральной нервной системы. На основании собственных наблюдений, Беритов приходит к выводу, что при координации рефлекторных актов не изменяются значительно ни рецептивное поле, ни спинальные узлы, ни двигательный нейрон. При длительном раздражении одного участка рецептивного поля утомляется, прежде всего, одна определенная часть координирующего аппарата, а именно промежуточные нейроны. Прекращение рефлекторных ответов при раздражении чувствительных нервов связано с падением возбудимости промежуточных нейронов.

Таким образом, прекращение рефлекторных ответов скелетных мышц связано с какими-то изменениями, локализующимися в чувствительных нейронах. Положение о том, что утомление связано в значительной степени с процессами, происходящими в центральных нервных образованиях, было высказано после работ Сеченова, Моссо и другими исследователями.

Мысль об участии центральной нервной системы в утомлении мышц, высказанная еще на первых этапах экспериментального изу-

чения утомления, по мере накопления наблюдений, становится бесспорной и общепризнанной.

Следует отметить, что при попытке анализа механизмов утомления на основании внешнего сходства его с процессами внутреннего торможения в центральной нервной системе, появилось предположение о возможности их отождествления и сведения утомления к торможению. С другой стороны, само торможение в центральной нервной системе стало рассматриваться как утомление нервных центров.

Возражая против отождествления явлений торможения и утомления и против оценки торможения как следствия утомления, Введенский (1901, 1906) впервые указал на необходимость пересмотра и уточнения самого понятия утомления. Давая характеристику явлений утомления и торможения, он подчеркивает различия этих двух процессов. Он отмечает, что состояния торможения и утомления, вызванные частыми и сильными стимулами, внешне характеризуются прекращением деятельности, но внутренние механизмы, обуславливающие эти явления, различны. Это видно из того факта, что препарат, находящийся в состоянии торможения, способен отвечать на более слабые и менее частые стимулы, в то время как препарат утомленный не обладает такой способностью. Торможение надо понимать, согласно теории Введенского, как результат суммации возбуждений, возникающих в таком частом ритме, что каждый импульс попадает в тот период, когда в данной участке нерва еще не закончилось возбуждение, вызванное предыдущим импульсом. Торможение создается в результате суммирования возбуждений. Это явление совершенно не зависит от утомления, оно представляет собой погашение одного импульса другим. Возбуждение, не распространяющееся волнообразно по нерву, названо Введенским парабризом. Теорией парабриза Введенский показал невозможность противопоставления явлений торможения и возбуждения, а тем самым и невозможность отождествления торможения с утомлением.

Основываясь на положении Введенского — Ухтомского о сущности парабриза и торможения, Магницкий и его сотрудники провели серию работ для дифференцировки процессов торможения и утомления в нервно-мышечном аппарате. Они исследовали взаимоотношения между парабризом и утомлением. При этом изучалось влияние на нервно-мышечный аппарат как пессимального раздражения, при котором преобладают явления торможения, так и оптимального раздражения, при котором преобладают явления утомления. Было изучено влияние пессимума и утомления на электропроводность мышцы (Магницкий, 1928), на эластичность и вязкость мышц (Ливанов, 1938), на возбудимость нерва и мышцы (Магницкий, 1938), изучены химические изменения мышц во время утомления и пессимума. Оказалось, что изменения различны для пессимума и утомления.

Анализируя полученный им материал, Магницкий (1948) приходит к выводу, что утомление надо рассматривать как особую форму внутреннего дефектного торможения, которое характеризуется постепенным развитием, значительной тратой энергетического материала и накоплением большого количества продуктов обмена. Истинное торможение, как понимал его Павлов, характеризуется снижением уровня обменных процессов и уменьшением продуктов распада, благодаря чему клетки, находясь в состоянии торможения, восстанавливают свою физиологическую функцию.

Ухтомский (1927, 1934) также считал невозможным отождествлять торможение с утомлением в силу существующих различий между этими процессами. Он писал, что торможение есть необходимый фактор координации движений, фактор, которым регулируется физиологическая деятельность в нормальных условиях, акт, который является рабочим моментом в организме. В противоположность этому утомление есть расстройство регуляции, начиная с расстройства правильного химизма мышц и кончая расстройством защитных реакций и внимания. Придавая большое значение в утомлении центральной нервной системе, Ухтомский видит сущность утомления в нарушении координации процессов, затягивании этих процессов во времени, увеличении интервала. При этом под интервалом он подразумевает всю совокупность процессов и изменений, происходящих в ткани за определенный отрезок времени. По мере затягивания интервала, требующегося для завершения рабочей реакции сокращающейся мышцы, развивается утомление.

Характеризуя сущность утомления как функцию временных взаимоотношений между процессом возбуждения и химизмом эффектора, Ухтомский (1927), для более полного понимания процессов утомления, считает необходимым учитывать влияние на развитие утомления субъективных факторов, так как субъективные показания имеют в своей основе объективно происходящие изменения в организме. Одним из таких субъективных показателей утомления является ощущение усталости. Ухтомский полагает, что чувство усталости является предупредителем наступающего утомления. Не учитывая его, — пишет Ухтомский, — мы можем не заметить накапливающегося понемногу хронического утомления организма.

Такую же функцию приписывает субъективным показателям и Левицкий (1926).

В ряде статей, посвященных критическому разбору «токсических» теорий утомления (Mosso, 1890; Weichardt, 1904, 1935), Левицкий выдвигает и логически обосновывает свои взгляды относительно сущности и локализации процессов утомления в организме. Он считает, что утомление локализуется полностью в центральной нервной системе. Сущность его заключается в том, что при интенсивной работе возникают коллизии между сознательно-

волевыми (корковыми) центрами и подсознательно-автоматическими (подкорковыми) аппаратами вегетативной нервной системы. Несовпадение импульсов, идущих от корковых центров, с характером процессов, происходящих в вегетативных центрах, получает свое внешнее выражение в том состоянии организма, которое называется утомлением. При этом центральная нервная система работающего организма представляется центром, дающим задание, вегетативная система — поставщиком энергетического материала для работы.

Такое представление не полностью отражает действительность. Подтверждением ошибочности его могут служить многочисленные работы, посвященные изучению функциональных взаимоотношений между вегетативными отделами центральной нервной системы и корой головного мозга. Так, например, Тонких (1927) было показано, что процесс Сеченовского торможения находится под влиянием симпатической нервной системы. Затем Асратян (1934) наблюдал, что после удаления верхних шейных симпатических узлов у собак условнорефлекторная деятельность нарушается, что свидетельствует о влиянии симпатических ганглиев на функцию корковых центров. Этому факту Асратян в 1953 г. дает иное объяснение, в котором он указывает на ошибочность первоначального вывода и подчеркивает необходимость учитывать регулируемую роль коры мозга в деятельности вегетативной нервной системы. Однако независимо от теоретической трактовки вопроса эти экспериментальные факты указывают на связь функционального состояния коры мозга и состояния вегетативной нервной системы.

Разрабатывая этот же вопрос, Крестовников (1928а, 1928б) наблюдал, что раздражение шейного симпатического нерва изменяет функциональное состояние продолговатого мозга (дыхательный, сосудодвигательный центр). Далее Стрельцов (1931) наблюдал, что раздражение звездчатого ганглия вызывает ускорение окоченения мышцы, сохранившей симпатическую иннервацию. В тех же случаях, когда была произведена перерезка мозга ниже зрительных бугров, этот эффект не наступал.

В 1956 Соллертинской также было показано, что удаление верхних шейных симпатических ганглиев у кроликов вызывает изменения условных рефлексов даже более сильно выраженные, чем это было отмечено Асратяном на собаках.

Эти факты указывают на то, что в деятельности корковых и вегетативных центров имеется тесная функциональная связь. Возможно, что возникновение коллизий между центральной и вегетативной нервной системой, подобных тем, о которых пишет Левицкий, и имеет место на каких-то этапах утомления мышц. Но, по-видимому, взаимодействие между высшими отделами центральной нервной системы и вегетативной нервной системой в утомлении представляет собой более сложный процесс.

Исходя из наблюдения Павлова, что кора головного мозга представляет афферентную зону и что в чувствительных нейронах угнетение наступает скорее, чем в двигательных, Конради (1935) считает, что при утомлении большое значение имеют функциональные изменения в коре мозга. Подтверждение этому он видит в явлениях длительного окоченения мышц после децеребрации, явлениях мышечного напряжения у человека при гипнозе. Сюда же относятся и наблюдения о том, что после полного утомления от статической работы те же мышцы оказываются способными вновь производить работу, при перемене ее вида. На основе этих наблюдений Конради считает, что в результате воздействия на кору головного мозга ряда частых афферентных импульсов, действующих на одну и ту же область корковых анализаторов, в данных участках развивается парабриотическое состояние, которое препятствует дальнейшему продолжению работы. Однако он также не считает возможным полностью отождествлять утомление с парабриозом, так как парабриоз является лишь особым проявлением возбуждения, связанного с определенными условиями раздражения нервов.

Шатенштейн (1939), наблюдая, что при гипнозосуггестивных воздействиях изменяются работоспособность организма и процессы, при этом происходящие, использует эти данные для вывода о решающей роли центральной нервной системы и главным образом коры головного мозга в мышечном утомлении.

Анализируя результаты гистологических, биохимических и физиологических исследований, проведенных на морских свинках и людях, Мозингер и Бишо (Mosinger et Bisschop, 1961) приходят к заключению, что центр утомления локализован в диэнцефальной области мозга, возможно в гипоталамусе, и находится в тесной связи с ретикулярной формацией мозга. Аналогичное предположение высказано Копельманом (Copelman, 1961), который считает, что в развитии утомления основная роль принадлежит центрам базального отдела мозга, гипоталамусу и ретикулярной формации.

С целью решения вопроса о локализации утомления Замостьян (1962) исследовал работу мышц белых крыс в различных условиях утомления. Он отметил различия в длительности работы мышц, утомлявшихся в условиях перерезки двигательного нерва, и мышц, утомлявшихся при сохранении всех нормальных связей с организмом. В первом случае утомление икроножных мышц достигалось раздражением перерезанного двигательного нерва в условиях уреженного наркоза, во втором — плаванием с грузом в 20 г. Установлено, что при раздражении седалищного нерва работа мышц продолжалась 80—100 час.; при прямом раздражении мышц — не более 1—2 час., а при плавании животных с грузом утомление наступает уже через 17—30 мин. На основании этих наблюдений Замостьян также приходит к заключению, что утомление локализовано в центральной нервной системе.

К разрешению этого вопроса Фольборт (1941) подходит иным путем. Он считает, что в основе процессов утомления лежат те изменения в состоянии тканей, которые ведут к уменьшению их работоспособности. Эти изменения он называет процессом истощения тканей, но не в смысле расхода энергетических ресурсов, а в функциональном отношении. Процесс функционального истощения при отдыхе сменяется обратным процессом — восстановлением. Такая цикличность функционального состояния в период интенсивной деятельности и отдыха присуща всем тканям не только нервной или мышечной, но и железистой. Применяя методику определения качества и количества слюны, при раздражении различных участков нервного рефлекторного пути, он исследует вопрос о том, какая нервная функция истощится раньше — возбудимость или проводимость нервных элементов. Он наблюдал, что утомлению подвержены все участки рефлекторной дуги, в которых производилось раздражение, в том числе и нервы.

Объяснение этого явления автор видит в том, что в месте, где наносится внешнее раздражение, происходит трансформация энергии из физической (электрический ток) в биологическую (возбуждение). Эта функция трансформации и является наиболее утомляемой.

Высказанные Фольбортом положения о сущности утомления не свободны от противоречий и неясностей, которые заключаются в следующем. Возникает вопрос о том, что считать зоной, трансформирующей внешние физические раздражения в биологические импульсы, в естественных условиях работы организма. В искусственных условиях эксперимента мы можем действовать раздражающим агентом на любую часть рефлекторной дуги, но в условиях нормальной работы организма такой зоной, воспринимающей внешние раздражения, надо считать чувствительные окончания кожи, мышц и анализаторов. Следовательно, именно здесь происходят процессы трансформации внешних раздражений в физиологические импульсы, и воспринимающие внешние раздражения рецепторы чувствительных нервов и являются той зоной, в которой раньше всего должно наступить угасание функции возбудимости. Следуя этому положению, все причинно-следственные изменения, наступающие при утомлении мышц, мы должны связать раньше всего с этой зоной.

Однако среди экспериментальных наблюдений имеются факты, которые трудно объяснить только с этой точки зрения. К ним относятся приведенные ранее работы, указывающие на то, что утомление нервно-мышечного аппарата не связано с изменениями процессов возбуждения в афферентной части рефлекторной дуги, включая и окончания чувствительных нервов.

Основываясь на этих представлениях, можно думать, что каждое последовавшее за первым раздражением будет ухудшать состояние возбудимости трансформирующих зон. Но имеются

наблюдения, показывающие, что первый период работы мышцы сопровождается повышением интенсивности сокращений мышц, повышением возбудимости нервно-мышечного аппарата.

Кроме того, накопилось большое количество наблюдений, которые показывают, что раздражение чувствующего нерва или работа одной конечности отражается на интенсивности работы другой конечности. Такую взаимозависимость наблюдали в своих работах Сеченов (1903), Иотейко (Joteyko, 1900, 1904, 1920), Богуславский (1891) и Конопасевич (1892), а затем Булыгин и Николаева (1956), Шатенштейн и Иорданская (1955).

Представление о сущности утомления, как о нарушении функции трансформации физической энергии в физиологическую, не соответствует современным данным и не облегчает понимания тех процессов, которые происходят при работе. Если учесть, что зоной, трансформирующей внешнюю энергию в биологические импульсы, является кора головного мозга, то как расценить быструю утомляемость миелиновых синапсов. Если же предположить, что трансформация внешних раздражений в биологические импульсы происходит в зоне окончаний чувствительных нервов, и к центральным синапсам поступают уже трансформированные импульсы, имеющие биологический характер, то как понять более быструю утомляемость центров нервной системы, по сравнению с афферентными нервными образованиями. Например, при умственной работе интенсивность внешних раздражений, а следовательно, надо полагать, интенсивность процессов трансформации крайне незначительны, тем не менее утомление проявляется иногда довольно сильно и часто выражается не только в снижении способности производить умственную работу, но также и мышечную. Где в этом случае можно локализовать процессы утомления и что в данном случае считать зоной, воспринимающей и трансформирующей раздражение?

Известно также, что при одинаковых условиях работы упражнявшаяся конечность утомляется меньше, чем не упражнявшаяся. Как объяснить это явление, если к одной и другой мышце предъявляются одни и те же требования в отношении интенсивности трансформации внешних раздражений. Как трактовать эти факты с точки зрения трансформации энергии зоной, воспринимающей раздражения. С чем связаны эти факты, выразителем каких процессов они являются. Эти вопросы возникают в связи с попыткой проанализировать материал, накопленный в этой области.

Несколько иное положение развивается в последующих работах Фольборта. Углубляя экспериментальный анализ процессов утомления и восстановления, Фольборт (1952, 1954, 1955) приходит к заключению, что регуляция функционального состояния нервно-мышечного прибора, восстановление работоспособности утомленных мышц сосредоточены в центральной нервной системе и связаны с нарушением взаимодействия процессов возбуждения

и торможения в коре головного мозга. В период работы мышц в коре развивается торможение, которое само способствует развитию восстановительных процессов в истощенных клетках коры головного мозга. Чем сильнее и быстрее развивается утомление, тем интенсивнее протекает восстановление.

Таким образом, вопрос о локализации утомления и о сущности этого процесса не достаточно ясен и изобилует различными теориями.

По мнению одних, утомление есть результат блокирования нормального рефлекторного акта в чувствительном нейроне рефлекторной дуги. (Баглиони, Шеррингтон, Лоренте де Ноб). По мнению других, состояние утомления, локализуясь в центральной нервной системе, является следствием нарушения согласованной функции и появления коллизий между высшими отделами центральной нервной системы — корой мозга и подкорковыми, вегетативными центрами (Левицкий). Третьи считают утомление выражением расстройства координационных процессов в межучасточных нейронах центральной нервной системы (Беритов, Конради). И, наконец, утомление рассматривается как нарушение процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга (Фольборг).

Такое различие теоретических положений в проблеме утомления указывает на обилие неясных сторон этого процесса. Как можно видеть из приведенного выше материала, единая теория о сущности процессов утомления отсутствует. Существующие же мнения по этому вопросу не учитывают различных сторон процесса, что приводит подчас к односторонности, а следовательно, и к неполноценности той или иной теории. Большинство авторов считают, что функциональное состояние мышц — их работоспособность и утомление — связаны с центральной нервной системой, хотя многие вопросы в этой области еще не решены.

Несмотря на общность мнений о решающей роли центральной нервной системы в утомлении, трактовка ее функций при выполнении работы различна.

Иллюстрацией к такому утверждению может послужить сопоставление работ Левицкого и Шатенштейна. Левицкий, как видно из приведенного материала, состояние утомления связывает с корой головного мозга, как с основным виновником возникновения «коллизий». Функциональная декорткация отдалает или даже устраняет появление утомления.

Шатенштейн кору мозга рассматривает как основной механизм, который регулирует процессы, протекающие в работающем организме, и в силу этого оказывает не только тормозящее, но и стимулирующее влияние на работоспособность организма в зависимости от притекающих с периферии импульсов.

В работах, посвященных проблеме утомления недостаточно учитывается то, что состояние самой центральной нервной системы обусловлено в значительной степени влиянием периферии. Об этом

свидетельствуют многочисленные эксперименты, установившие изменение функционального состояния центральной нервной системы при мышечной работе.

Значительное количество работ, посвященных этому вопросу, было выполнено отечественными учеными методом условных рефлексов. Абрамович и Пичугина (1926), сотрудники Бехтерева, исследуя влияние мышечной работы на состояние центральной нервной системы, определяли прочность дифференцировки и запаздывание рефлекса. Утомление достигалось бегом на расстояние 300—350 м в течение нескольких минут, затем путем 20-кратного поднятия груза весом в 20 кг. Получились нечеткие результаты. Прочность рефлекса то нарастала, то уменьшалась. Дифференцировка то появлялась, то исчезала.

Канторович (1926) производил утомление мышц руки работой на динамометре. Около 40 раз повторялось вытягивание ручки динамометра. В этих экспериментах не отмечалось никаких влияний на условные рефлексы человека.

Почти одновременно Быковым и его сотрудниками (Быков, Выржиковский, Александров, 1926) была проведена серия работ, задачей которых являлось исследование зависимости между мышечной работой и деятельностью коры головного мозга. Критерием для суждений о состоянии центральной нервной системы служили условные рефлексы (вазомоторная реакция на человеке, слюноотделение у собак). Для утомления собаку заставляли бегать с грузом, весившим 24 кг. За 30—60 мин. бега животное значительно утомлялось.

Установлено, что тяжелая мышечная работа вызывает резкое понижение рефлекторной деятельности животного. Наблюдалось ослабление и угасание условных рефлексов и усиление тормозных процессов в коре головного мозга. Это состояние продолжается несколько дней после утомления. Отмечается, что первыми угасают рефлексы с кожи, затем на звук и, наконец, на свет; после же отдыха последние рефлексы восстанавливаются первыми. Вазомоторные условные рефлексы у человека при мышечной работе также снижаются (Быков и Рогов, 1928; Рогов, 1929).

Гринберг (1928б) также отмечает, что мышечная работа ведет к нарушению баланса процессов торможения и возбуждения в центральной нервной системе у собак. При этом в одних случаях преобладают процессы возбуждения, в других — процессы торможения.

Продолжая свои работы по изучению влияний мышечной деятельности на состояние центральной нервной системы, Александров (1932) провел ряд экспериментов, в которых определялись условные рефлексы при длительном статическом напряжении мышц. У собак вырабатывались положительные и отрицательные условные рефлексы на слюноотделение. Затем животных заставляли стоять с нагрузкой, весившей 16 кг, в течение 30 мин. Эта

статическая работа вызывает либо понижение, либо повышение возбудимости коры мозга, чаще же наблюдается понижение условнорефлекторной деятельности. Строганова (1930), проводя аналогичную работу, также отметила изменения условных рефлексов в процессе работы мышц. Маркова (1933), продолжая эти работы, обнаружила, что изменения условнорефлекторной деятельности коры головного мозга при физическом утомлении имеют фазовый характер. Она установила, что первая фаза изменений рефлексов при тяжелой мышечной работе характеризуется повышением возбудимости коры головного мозга. Это состояние сменяется выравниванием условнорефлекторной деятельности головного мозга и, наконец, наступает третья фаза, выражающаяся в падении возбудимости коры мозга. Продолжительная и интенсивная мышечная работа нарушает нормальную деятельность коры головного мозга не только в состоянии сильного утомления, но и на протяжении нескольких дней после работы.

Абуладзе (1927) изучал влияние легкого физического напряжения на прочность условных рефлексов у собак. Для этих целей собаки предварительно приучались по звуку ходить от лежанки к кормушке. После того, как у них был выработан условный рефлекс на звук, у собак вызывалось утомление. Утомление достигалось беганием в течение 20—60 мин. После бега снова исследовали состояние рефлекса. Оказалось, что после бега выработанный рефлекс угасал. Это состояние длилось 5—10 мин. после прекращения бега. Если же испытание производилось после угасания рефлекса, то физическая работа способствовала его восстановлению. Исследуя безусловные оборонительные рефлексы на болевые раздражения при мышечной работе, Риккль (1930) наблюдала ослабление оборонительной реакции животного после мышечной работы. Увеличение работы мышц вызывает более быстрое и сильное падение рефлекса.

Применяя метод условных рефлексов в изучении влияний мышечной работы на функциональное состояние центральной нервной системы человека, Познанская и Ефимов (1930) отметили изменение условнорефлекторной деятельности при утомлении мышц. Эти изменения заключаются в нарушении равновесия между процессами возбуждения и торможения.

Гзгзян (1950) отметил, что в процессе работы мышц наступает торможение условных рефлексов. Филиппова (1955) наблюдала, что после бега со скоростью 4—7 км/час с грузом, составляющим 25—75% от веса тела, у собак наступает изменение выработанных условных рефлексов на электрокожные раздражения. Четкой направленности этих изменений не установлено. Ею отмечены также изменения двигательных оборонительных и пищевых условных рефлексов у собак (Филиппова, 1963).

Нови в работе с людьми (1954) также наблюдал, что держание груза на вытянутых руках в течение 30 мин. вызывает сниже-

ние условных рефлексов, увеличение скрытого периода возбуждения и нарушение дифференцировки. Данько (1959) при исследовании, проведенном на людях, отметил влияние мышечной работы на состояние центральной нервной системы. Изучая условные и безусловные рефлексы во время динамической работы, он наблюдал, что в начале работы имеет место возбуждение корковых центров, выражающееся в повышении двигательных, мигательных, дыхательных, сосудистых и слюнных условных и безусловных рефлексов. Утомление же характеризуется снижением рефлекторной деятельности.

При изучении механизма тренировки также были получены факты, подтверждающие влияние мышечной деятельности на центральную нервную систему. Так, Рабинович (1953) наблюдал, что после утренней физической зарядки улучшаются процессы усвоения максимально заданного ритма в выполнении задания (скорость выключения световой лампочки), что свидетельствует об улучшении подвижности нервных процессов в коре головного мозга. Аналогичные результаты получили Нарикашвили и Церетели (1954) при изучении скрытого периода условного двигательного рефлекса под влиянием легкой мышечной работы.

Крестовников (1953), Крестовников и Васильева (1955) установили, что напряженная мышечная работа нарушает скорость переделки условных рефлексов. Тренировка же повышает работоспособность, улучшает протекание нервных процессов, увеличивает их силу, подвижность и уравновешенность. Гульяев, Еремичев и др. (1955) наблюдали, что после легкой часовой работы (ходьба со скоростью 4—6 км/час) условные рефлексы как сосудистые, так и двигательные повышаются, в то время как более утомительная мышечная работа (ходьба со скоростью 8—10 км/час) вызывает торможение условных рефлексов. Тренировка мышц приводит к изменению характера влияния работающих мышц на условнорефлекторную деятельность.

Еремичев (1955), изучая влияние изменения барометрического давления на условнорефлекторную деятельность при мышечной работе у собак, установил определенные изменения, которые заключаются в том, что после 30-минутного бега со скоростью 6 км/час при нормальном барометрическом давлении условнорефлекторная деятельность сначала улучшается, а затем ослабевает. Черняков (1955) также отмечает, что легкая работа (бег собак со скоростью от 6 до 12 км/час), повышая тонус коры головного мозга, приводит к повышению условных рефлексов. Тяжелая работа тормозит их.

По наблюдениям Верещагина (1961), статическая мышечная работа вызывает торможение вегетативных рефлексов (пищевых, рвотных, секреции слюны и желудочного сока, всасывание сахара в кишечнике). Затормаживаются также и рефлексы, вызываемые раздражением блуждающего нерва. Развитие парабактериального

торможения в коре мозга и в подкорковых образованиях отметил Шабунин (1963) при статических напряжениях.

Изменяется также и биоэлектрическая активность мозга. Так, Сологуб (1960) в начале работы зарегистрировал появление высокочастотной активности потенциалов мозга асинхронной в отношении ритма работы. Затем развивается синхронная высокочастотная активность, сменяющаяся медленными потенциалами в ритме работы. Доброцаров (1962) при статических нагрузках наблюдал депрессию альфа-ритма электроэнцефалограммы, увеличение амплитуды гамма- и бета-ритмов. Депрессию альфа-ритма биопотенциалов мозга отметила Стеклова (1962) при ускорении ритма работы на велоэргометре. Изменение биопотенциалов мозга отмечено в работе Ивановой (1962) при статической и динамической работе мышц руки человека.

Сапрохин (1961) установил, что утомительная мышечная работа кроликов и кошек (бег в колесе) изменяет функциональное состояние мозжечка. При этом амплитуда и частота биопотенциалов его возрастают, а прямая возбудимость мозжечка снижается. Утомительная мышечная работа крыс (плавание с грузом) сопровождается снижением кровяного давления и температуры тела. Удаление верхних шейных симпатических узлов или двусторонняя адреналектомия приводит к усилению этих изменений.

Яковлевым (1952, 1956) установлены значительные биохимические изменения в ткани головного мозга животных, подвергавшихся мышечному утомлению. Отмечено увеличение содержания гексофосфатов в мозговой каше и снижение содержания гликогена. Особенно значительные изменения имели место при скоростных физических нагрузках. По наблюдениям Погодаева, Туровой и Савченко (1961), утомление вызывает у крыс нарушения в обмене белков и углеводов в головном мозгу. Это состояние характеризуется снижением обмена веществ в центральной нервной системе.

На Симпозиуме, состоявшемся в Москве 16—18 ноября 1961 г., большое внимание было уделено вопросам локализации утомления. Значительное количество выступлений сводилось к признанию неправильности так называемой центрально-нервной теории утомления, в соответствии с которой развитие утомления связано исключительно с центральной нервной системой. Отмечалось, что развитие утомления обусловлено не только изменениями функционального состояния коры головного мозга, но также и вегетативных центров и различных органов, в том числе и процессами, совершающимися в работающих мышцах.

Анализ громадного количества наблюдений, накопленных в этой области исследований, приводит к выводу, что состояние утомления обуславливается сложными центрально-периферическими механизмами и представляет собой интегрированное выражение изменений этих механизмов.

Вопрос о роли гуморальных механизмов в работоспособности нервно-мышечного аппарата давно привлекал внимание исследователей. Однако следует особо подчеркнуть, что участие гуморальных механизмов в развитии утомления до сих пор исследовано крайне слабо.

Было отмечено, что при утомлении в организме образуются вещества, способные воспроизвести картину утомления другого животного. Нарушение процесса ресинтеза углеводов при утомлении мышц, приводящее к истощению их запасов и накоплению конечных продуктов их распада, главным образом молочной кислоты, послужило основанием считать ее причиной, вызвавшей состояние утомления.

В свете этих фактов появление в крови утомленного животного продуктов распада мышечной деятельности расценивалось как отрицательное явление, а такие вещества, как молочная и угольная кислоты, различные продукты расщепления белковой молекулы, стали рассматриваться как конкретные носители «отравляющих» свойств крови утомленного животного.

Эти наблюдения явились основой для создания токсической теории утомления, получившей широкое распространение в период 1900—1930 гг.

Однако дальнейшие исследования этого вопроса привели к накоплению фактов, указывающих на отсутствие прямой зависимости работоспособности и утомления мышц от расходования углеводов или от накопления молочной кислоты. На основании этих фактов оказалось невозможным объяснить утомление мышц ни истощением запасов гликогена (Jokl, 1933; Гальперин и др., 1935), ни накоплением молочной кислоты (Embsden a. Jost, 1927; Nagaya, 1929; Jokl, 1933; Владимиров и др., 1933, 1934, 1937; Купалов и Науменко, 1935; Василевский и Файншмидт, 1939).

Результаты этих работ показали, что при утомлении изолированных мышц в отсутствие кровоснабжения процессы накопления молочной и угольной кислот еще в какой-то степени могут играть роль. Но в целом организме интенсивность окислительных процессов, мощность буферных систем и высокое развитие регуляторных механизмов делают мысль о приоритете отравляющего действия этих веществ маловероятной.

Работами Палладина (1930, 1935) было показано, что тренировка мышц значительно изменяет биохимизм их. При тренированных мышцах напряженная работа либо не вызывает накопления молочной кислоты в мышцах и крови, либо это накопление крайне незначительно. Несмотря на отсутствие соответствия в отношении накопления молочной кислоты в тренированных и нетренированных мышцах, утомление наступает как в тех, так и в других. Они показали, что в процессе тренировки мышц с повышением работоспособности увеличивается содержание в этих мышцах креатина, фосфорной кислоты и карнозина. Ускоряются син-

тез сложных фосфорных соединений, изменяются окислительно-восстановительные системы мышц.

В настоящее время имеется достаточно экспериментальных доказательств несостоятельности как теории отравления, так и теории засорения организма продуктами рабочего распада мышцы.

Безуспешность попыток объяснить утомление отравлением токсинами или молочной кислотой, образующимися в процессе работы, привел к огульному отрицанию какой бы то ни было роли гуморальных механизмов в утомлении. Касаясь этого вопроса, Розенблат (1961) все исследования в этой области именуется «грубо химическими». Абсолютно отрицается значение этих механизмов как для функционального состояния работающих мышц, так и для центральной нервной системы. Между тем как деятельность всех органов и систем, в том числе и центральной нервной системы, исключена вне обмена веществ, вне гуморальной среды, динамичность которой является одним из существенных факторов, определяющих их функциональное состояние.

Следует отметить, что одновременно с появлением работ, результаты которых значительно ограничили роль молочной кислоты в утомлении, стали накапливаться наблюдения, устанавливающие определенную зависимость между работой нервно-мышечного аппарата и изменением физиологической активности крови и функциональным состоянием различных органов. Так, например, Гуреев (1931) установил, что после утомления удельная электропроводность крови и способность стимулировать работу утомленной мышцы падают. Некрасов и Некрасова (1938) также отмечали, что при утомлении способность крови повышать работу утомленной мышцы значительно снижается. Аналогичное снижение активности крови собак после утомления установлено и в работе Амираговой (1940, 1947). Мошков и Мухин (1942) наблюдали, что кровь утомленных животных вызывает угнетение работы сердца, в то время как кровь неутомленного животного оказывает стимулирующее действие на сердечную деятельность.

Филатов и Ершкович и Шевалев (1937) установили, что после мышечной работы, наряду с повышением кровяного давления, повышается внутриглазное давление. Этот факт установлен на людях, собаках и кроликах. Затем Филатов, Бушмич, Кацлик (1948) отметили, что мышечная работа сопровождается повышением остроты зрения. Аналогичное повышение остроты зрения наступает также и после парентерального введения людям и животным автоклавированного экстракта крови человека, взятой после бега. Эти наблюдения показывают, что при мышечной работе образуются активные вещества, которые, попадая в кровь, способны изменить функциональное состояние различных систем в организме.

Появление этих веществ имеет место даже при кратковременной работе изолированной группы мышц. Анализируя эти наблюдения, Филатов и Барг (1948) приходят к заключению, что

механизм тренировки и возникновение выносливости к мышечной работе в значительной степени связаны с гуморальными механизмами, одним из выражений которых является появление в крови тканевых биогенных стимуляторов.

Пирогов (1952), изучая утомление у лошадей, приходит к заключению, что снижение работоспособности связано с изменением химического состава и свойств крови животного.

На основании экспериментальных данных, указывающих на взаимозависимость между развитием утомления и свойствами крови, снова возникают различные трактовки сущности этих явлений. Так, Гуреев приходит к заключению, что изменение активности крови утомленных животных связано с накоплением каких-то веществ, обладающих угнетающим действием на работу мышц. В противоположность этому Некрасов высказывает иное предположение. Считая, что сыворотка крови является мощным стимулирующим началом для скелетных мышц, падение работоспособности их он ставит в зависимость от повышенного расходования и обеднения крови какими-то активными веществами.

Как нам кажется, эти положения не исключают, а лишь дополняют друг друга. Работа мышцы характеризуется усиленным, по сравнению с покоем, образованием и выделением в кровь продуктов мышечного метаболизма.

Быстрота выделения из организма или нейтрализации этих веществ зависит от регуляторных механизмов организма. При высокой лабильности этих механизмов, как, например, при тренировке, накопление продуктов распада выражено крайне слабо. В нетренированном организме накопление этих веществ выражено более значительно (Паллади и др., 1930). Присутствие же в крови таких продуктов может отразиться на работоспособности мышц.

Вторая точка зрения, основанная на том, что причиной утомления является уменьшение веществ, стимулирующих работоспособность, также не может оспариваться, так как общеизвестными являются экспериментальные наблюдения о зависимости мышечной работы не только от наличия в крови энергетических веществ, но и различных физиологически активных веществ, таких, как нор-адреналин, адреналин, серотонин, ацетилхолин и др.

Однако ни первое, ни второе положение, взятые порознь или механически связанные в одно целое, не могут исчерпать собой всей сложности гуморальных процессов, совершающихся в организме при утомлении и отражающихся на свойствах крови. Так, например, Некрасов, исследуя динамику изменений физиологической активности крови при утомлении, отмечал, что при неутомительной работе имеется тенденция к повышению физиологической активности крови, в то время как при сильном утомлении активность крови значительно снижается. Это четко проявляется при испытании крови на утомленном нервно-мышечном препарате.

Если считать, что работоспособность мышц находится в прямой зависимости от количества стимулирующих веществ крови, которые, по мере работы мышцы, убывают, то непонятной остается причина повышения работоспособности мышц под действием крови, взятой у животного при неутомительной работе.

Объяснение этому факту может быть найдено, если не упускать из виду, что кровь является не только поставщиком энергетических веществ или стимулирующих факторов, но и гуморальным посредником между работающей мышцей и другими органами, в том числе и центральной нервной системой. Изменение функции органа сопровождается образованием физиологически активных веществ, которые, поступая в кровь, обуславливают ее физиологическую активность, что имеет значение для деятельности не только нервно-мышечного аппарата, но и для центральной нервной системы.

Среди громадного количества работ, установивших функциональную связь центральной нервной системы и мышц, встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению гуморальных механизмов связи центров и периферии, из которых, тем не менее, видно, что гуморальные механизмы играют в этих процессах значительную роль. К одной из первых работ относится работа Хепперта и Цунца (Heppert a. Zuntz, 1888). Исследуя процессы дыхания, они отметили, что при утомлении мышц, вызванном электрическим раздражением задних лап животного в условиях перерезки спинного мозга, наступает изменение глубины и ритма дыхания. Так как опыты проводились при отсутствии нервной связи мышц с центральной нервной системой, то было сделано заключение, что изменение дыхания связано с образованием каких-то веществ, которые через кровь оказывают влияние на нервные центры. Они обнаружили при этом, что содержание CO_2 в крови значительно уменьшается, а содержание кислорода слегка повышается. Установив, что гиперпноэ при мышечной работе не связано с изменением CO_2 и кислорода, они высказали предположение об образовании в работающих мышцах каких-то кислых веществ, выделяющихся в кровь и оказывающих возбуждающее действие на дыхательный центр.

Наблюдая за ходом восстановления работоспособности утомленной мышцы человека, в условиях прекращения кровоснабжения работающей конечности, но при сохранении нервной связи ее с центральной нервной системой, Журавлев и Фельдман (1927) отметили, что восстановление работоспособности утомленной конечности наступает только в условиях нормального кровоснабжения. Падение работоспособности конечности связано, по их мнению, не со спонтанным ослаблением импульсов, идущих от центральной нервной системы к мышцам, а с тем, что при работе образуются какие-то вещества, которые, оказывая влияние на центральную нервную систему, затрудняют работу мышц.

Гуморальное влияние работающих скелетных мышц на функциональное состояние центральной нервной системы установлено в работах Магницкого и его сотрудников.

Магницкий (1940), Верзилова, Левитина и Магницкий (1940) установили, что под влиянием работы денервированной скелетной мышцы рефлекторная возбудимость спинного мозга резко падает, сеченовское торможение ослабевает. По мере утомления мышцы наблюдается обратное явление: повышение рефлекторной возбудимости и усиление тормозящего влияния центральной нервной системы на спинно-мозговые рефлексы.

Гейманс и др. (Heumans a. oth., 1947), изучая механизм влияния мышечной работы на дыхание, провел опыты с перекрестным кровообращением двух собак. При этом голова одной из них — реципиента питалась кровью другой собаки — донора, у которой производилось утомление мышц. Им было отмечено, что при утомлении мышц донора у реципиента наступает изменение частоты и глубины дыхания.

Хорстен и Кортевег (Horsten a. Korteweg, 1952), исследуя гуморальное влияние нервно-мышечного аппарата на функциональное состояние центральной нервной системы, определяли влияние крови утомленного животного на электроэнцефалограмму. Опыты проведены на лягушках, мозг которых перфузироваля жидкостью Рингера через канюлю, вставленную в аорту. Добавление к перфузионной жидкости сыворотки нормальных кошек не вызывает никаких изменений электроэнцефалограммы. Сыворотка же крови, взятой из вены конечности через 15 мин. после начала ритмических раздражений седалищного нерва, вызывает заметное снижение амплитуды энцефалограммы. Изменение энцефалограммы наступает уже через 1 мин. после пропускания сыворотки крови, а через 3 мин. снижается до нуля. Наблюдавшиеся изменения обратимы. Через 10 мин. после промывания раствором Рингера электроэнцефалограмма восстанавливается.

Как показано работами Полякова (1938) и Амираговой (1940), изменение физиологических свойств крови, оттекающей от головного мозга и перфузата нервно-мышечного аппарата, имеет значение для функционального состояния самих мышц. Поляков (1938) наблюдал, что перфузат неработавших мышц оказывает стимулирующее действие на интенсивность сокращения утомленных мышц, в то время как перфузат значительно утомленных мышц утрачивает способность повышать сокращения изолированного утомленного нервно-мышечного аппарата.

Амирагова (1940) в опытах, проведенных на собаках, установила, что кровь, оттекающая от мозга и мышц, как и артериальная кровь, не оказывает на сокращения изолированного нервно-мышечного аппарата обычного стимулирующего действия в тех случаях, когда кровь была взята у животного в период значительного утомления, вызванного бегом в колесе.

Нами также было показано, что, по мере утомления нервно-мышечного аппарата, наступают изменения физиологических свойств перфузата мышц. Эти изменения характеризуются потерей способности стимулировать интенсивность сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата. Перфузаты утомленных мышц приобретают способность угнетать работу мышц. Так, если перфузат или экстракт неработавших мышц при введении в вену другому животному вызывает значительное повышение работоспособности утомленного нервно-мышечного аппарата (в среднем на 94%), то перфузат слабо утомленных мышц не обладает таким действием. В этих опытах перфузат слабоутомленных мышц либо не оказывает никакого действия на работу мышц, либо оказывает угнетающее влияние, и лишь в незначительном количестве опытов отмечено усиление работы утомленных мышц. Причем усиление работы мышц выражено значительно слабее, чем угнетение. Перфузат мышц значительно утомленных (истощенных работой) утрачивает способность стимулировать работу мышц и оказывает угнетающее влияние на сокращения нервно-мышечного аппарата. Результаты наших опытов подтверждают наблюдения Кибякова (1937) и Полякова (1938), которые также показали, что в перфузате покоящихся скелетных мышц содержатся вещества, способные повысить работоспособность утомленных мышц, и что эти стимулирующие свойства в перфузате утомленных мышц отсутствуют.

Остается неясным вопрос о том, какими механизмами обусловлено изменение физиологических свойств перфузата мышц.

Возможно, что эти механизмы связаны со способностью экстрактивных веществ мышц изменять направленность окислительных процессов, как это было отмечено в работе Говорович (1938), которая установила, что при различном функциональном состоянии мышц изменяется способность их экстрактов влиять на интенсивность окислительных процессов в мышечной ткани. В то время как метаболиты неработавших мышц повышают интенсивность дыхания свежей ткани мышц в пределах от 15—30%, метаболиты же длительно работавших мышц повышают дыхание мышц менее сильно, а в ряде случаев они вызывают торможение дыхания ткани.

Дальнейшие исследования показали, что продукты метаболизма мышц имеют определенное значение также и для функционального состояния центральной нервной системы, что, в свою очередь, сказывается на работоспособности нервно-мышечного аппарата.

Работами Л. С. Штерн (1936, 1937, 1947) установлены особенности функционирования центральной нервной системы. Эти особенности заключаются, прежде всего, в сохранении относительного постоянства химического состава и физиологических свойств непосредственной среды мозга — спинно-мозговой жидкости. Постоянство среды мозга обеспечивается механизмами, получившими

название гемато-энцефалического барьера. Сложный анатомический и морфологический субстрат гемато-энцефалического барьера (эндотелий капилляров, основное вещество) обуславливает селективное проникновение различных веществ из крови в спинно-мозговую жидкость. Установлено, что различные вещества как нормально циркулирующие в крови, так и введенные извне проникают в спинно-мозговую жидкость и ткань мозга крайне медленно и в незначительных количествах. В связи с существованием гемато-энцефалического барьера непосредственное действие на центральную нервную систему возможно только для тех циркулирующих в крови веществ, которые проникают через гемато-энцефалический барьер.

Второй особенностью функционирования центральной нервной системы является способность реагировать противоположной реакцией на одно и то же физиологически активное вещество, биогенного происхождения, в зависимости от места его введения. При введении веществ в общую циркуляцию или в спинно-мозговой канал часто можно получить различный по своему характеру эффект.

Со времени первых наблюдений Штери и Готье (Stern et. Gantier, 1921, 1922), установивших противоположность реакции организма в ответ на введение солей калия и кальция в желудочки мозга, по сравнению с тем, что имеет место при введении их в общую циркуляцию, накоплено значительное количество фактов, подтверждающих закономерность этих явлений.

Противоположность в направленности реакции при введении веществ непосредственно в цереброспинальную жидкость или на периферию (в вену, мышцы, брюшную полость) отмечена также и в отношении продуктов метаболизма мозга и мышц. Сюда относятся наблюдения Говорович (1938) о влиянии метаболитов мозга на потребление кислорода организмом, наблюдения Сальникова (1946) по изучению влияния метаболитов мышц на длительность латентного периода ипсилатерального сгибательного рефлекса, наблюдения Герчиковой (1946), полученные при изучении действия метаболитов мозга на секрецию желудочных желез, и наблюдения Файтельберга (1948), полученные при исследовании действия метаболитов мозга на моторику желудка.

Многочисленные исследования, характеризующие историю развития и современное состояние данного вопроса, широко представлены и проанализированы в монографии Я. А. Росина «Нейрогуморальная регуляция и гемато-энцефалический барьер», вышедшей в 1961 г., что облегчает нашу задачу, исключая необходимость цитирования всей литературы в этой области исследований.

Эти наблюдения дают основание предположить, что регулирующая деятельность центральной нервной системы в отношении функции различных органов и систем осуществляется при участии физиологически активных продуктов метаболизма органов и реализуется при помощи присущей ей особенности реагирования, за-

ключающейся в противоположно направленном ответе при прямом действии этих веществ или при действии их на периферические нервные образования.

Аналогичная закономерность реагирования нервных образований на химические раздражители может иметь определенное значение также и в регуляции функционального состояния нервно-мышечного аппарата — его работоспособности. Выяснение этих механизмов приобретает особое значение в связи с отсутствием достаточной ясности в вопросе о роли нейро-гуморальных взаимоотношений центральной нервной системы и мышц при их утомлении.

Из результатов опытов, представленных на диаграмме (см. рис. 16), видно, что на определенной стадии развития утомления нервно-мышечного аппарата перфузат его оказывает различное действие в зависимости от того, введен он в вену или в спинномозговой канал. Перфузат неработающих мышц вызывает повышение работоспособности мышц, независимо от места его введения в организм (в вену, под кожу, в лимфатический мешок или в спинномозговой канал).

Перфузат утомленной мышцы при введении в вену в большинстве опытов снижает интенсивность сокращения мышц, а при введении в спинномозговой канал оказывает во всех опытах значительной силы стимулирующее действие на работу мышц.

Перфузат сильно утомленных мышц оказывает угнетающее действие на работоспособность нервно-мышечного аппарата как при введении его в вену, так и при введении в спинномозговой канал или в сонную артерию.

На основании полученных результатов, можно сделать вывод, что продукты обмена мышц, образовавшиеся в результате их нормальной жизнедеятельности как в состоянии покоя, так и при интенсивной работе играют определенную физиологическую роль. Эта роль особенно четко проявляется в условиях повышенной функциональной деятельности организма. *Продукты обмена мышц, циркулируя в крови, оказывают влияние на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата, что сказывается на работоспособности мышц, а проникая через гемато-энцефалический барьер, проницаемость которого при утомлении изменяется, они оказывают влияние на функциональное состояние центральной нервной системы.* Таким образом, продукты обмена мышц представляют собой один из факторов, обуславливающих определенный уровень функциональной способности нервно-мышечного аппарата. Влияние продуктов обмена мышц на их работу осуществляется как путем непосредственного воздействия на окончания двигательного нерва в самой мышце, так и через центральную нервную систему.

Сопоставляя характер эффекта и длительность действия перфузата мышц на изолированный нервно-мышечный препарат и на нервно-мышечный аппарат, работающий в целом организме, мож-

но отметить значительные различия в ответной реакции мышц. Действие перфузата мышц на работу нервно-мышечного аппарата при введении в вену или в спинномозговой канал развивается более медленно, чем при пропускании этого же раствора через изолированный нервно-мышечный препарат. Перфузаты не сильно утомленных мышц при непосредственном введении их в спинномозговой канал вызывают значительное усиление работы утомленных мышц, в то время как эти же растворы при введении в вену оказывают двойкий эффект либо слабый стимулирующий, либо угнетающий.

Физиологическое значение продуктов обмена мышц заключается, по-видимому, в том, что они, утратив способность стимулировать работу мышцы при непосредственном контакте с мышцей, проникнув с кровью через гемато-энцефалический барьер в спинномозговую жидкость, оказывают стимулирующее действие на центральную нервную систему. Стимуляция же центральной нервной системы приводит к новому повышению работоспособности нервно-мышечного аппарата.

Продолжительная работа, истощающая мышцы, ведет к дальнейшему изменению свойств продуктов их обмена, характерная особенность которых заключается в том, что они оказывают угнетающее действие на мышечную работу как при контакте с мышцей, так и с центральной нервной системой.

О значительной роли гуморальных механизмов в изменении функционального состояния центральной нервной системы при утомлении свидетельствует также и наблюдавшееся нами нарушение рефлекторной возбудимости прессорных и депрессорных сосудодвигательных центров при утомлении денервированных мышц, введении артериальной крови утомленного животного и крови, оттекающей от утомленных мышц во внутреннюю сонную артерию. Эти наблюдения указывают на существование циклических нейрогуморальных взаимоотношений нервно-мышечного аппарата и центральной нервной системы, изменяющихся по мере работы мышц.

Существование нейрогуморальных взаимоотношений между мозгом и мышцами ставит под сомнение целесообразность изучения узкой и точно очерченной локализации утомления. Отдельно взятые процессы, протекающие в том или ином органе, нельзя рассматривать как главную и единственную причину утомления.

В вопросе о локализации утомления существует два основных направления: по одному из них утомление объясняется исключительно процессами, совершающимися в центральной нервной системе, по другому — в периферических органах и главным образом в работающем нервно-мышечном аппарате.

Наблюдая за работой мышц в организме, деятельность мышечного аппарата можно рассматривать лишь как одно из звеньев в сложной цепи процессов, ведущих к его утомлению. При этом сле-

дует подчеркнуть, что нервно-мышечный аппарат можно считать первоисточником явления утомления только в том случае, когда работа мышц совершается в искусственных условиях при раздражении либо нерва, либо самой мышцы. В естественных же условиях начальным, пусковым механизмом для развертывания процессов, совершающихся в работающем организме, надо считать центральную нервную систему.

Функциональное состояние же центральной нервной системы обуславливается не только афферентными импульсами, но и изменением химического состава и физиологических свойств спинномозговой жидкости, вызванным как изменением метаболизма самой центральной нервной системы, так и проникновением через гемато-энцефалический барьер различных веществ из крови. При учете всех процессов, происходящих в работающем организме, легко представить, что конечная причина снижения работоспособности мышц может заключаться не в тех изменениях, которые происходят только в работающей мышце или только в центральной нервной системе, а и в нарушении нейрогуморальных взаимоотношений между периферией и центрами.

Как видно из приведенного материала, функциональное состояние скелетных мышц обуславливается не только нервными механизмами, но также и влиянием продуктов обмена как самих мышц, так и других органов и главным образом центральной нервной системы. В состоянии покоя, в начальном периоде работы мышц и в стадии их значительного утомления изменяются физиологические свойства артериальной крови и крови, оттекающей от мышц и мозга. Изменение свойств продуктов обмена органов в процессе утомления мышц и может явиться причиной изменения стимулирующей активности крови. Кровь, являясь общей внутренней средой организма, отражает интенсивность и направленность обменных процессов, совершающихся в различных органах, в том числе в мозге и мышцах.

Через кровяное русло, при участии гемато-энцефалического барьера, совершается гуморальная связь центральной нервной системы и периферических органов, в том числе и скелетных мышц, взаимно обуславливая изменение их функционального состояния и отражаясь на работоспособности нервно-мышечного аппарата. Это имеет определенное значение для выяснения механизмов регулирующего влияния центральной нервной системы на деятельность различных органов и систем.

В монографии Розенבלата (1961) делается попытка еще раз подвергнуть анализу существующие положения о механизмах возникновения утомления. Группируя их по двум направлениям, а именно: «центрально-нервные» и «гуморально-локалистические» теории утомления, он приводит доказательства в пользу первых и резко критикует последние.

Такое схематическое деление громадного количества наблюдений, накопленных в этой области исследований, не отражает состояния вопроса, не вносит ясности в классификацию теорий утомления и не способствует раскрытию механизмов утомления. В самом деле, строго придерживаясь предложенной схемы, центрально-первичные теории утомления могут быть названы также локалистическими с той лишь разницей, что механизмы утомления, согласно этой теории, локализируются не на периферии, а в центральной первичной системе — в ее корковом отделе.

Идеи нервизма со времен Сеченова, Павлова, Введенского и Ухтомского являются ведущими во всех областях физиологии и патологии, в том числе и в формировании теорий регуляции функционального состояния нервно-мышечного аппарата. Бесспорно доказана и никак не оспаривается регулирующая роль центральной нервной системы в отношении возбудимости, рефрактерности, интенсивности обмена веществ и работоспособности нервно-мышечного аппарата, состояния миелиновых синапсов. Однако надо учитывать, что утомление представляет собой, как указывал Ухтомский, нарушение координации большого количества процессов, обеспечивающих нормальный уровень работоспособности. Сюда относятся не только процессы, совершающиеся в центральной нервной системе, но и на периферии, в различных исполнительных органах, изменения которых имеют значение как для этих органов, так и для центральной нервной системы.

Предложенная Розенблатом «центрально-нервная теория утомления» не вскрывает роль внутрицентральных, как и центрально-периферических механизмов, обуславливающих возникновение коркового торможения при утомлении. А именно — не подвергнуты анализу факторы, которые, по выражению И. П. Павлова, обеспечивают «автоматическое раздражение первичных центров», и не установлено их место в развитии утомления и восстановления, как и в возникновении центрально-нервного торможения при интенсивной работе нервно-мышечного аппарата.

Между тем со времени открытий Леви (1921) в физиологии плодотворно развивалось направление, объединяемое термином «нейрогуморальная регуляция функций», сущность которого заключается в изучении связи нервных и гуморальных процессов. Исследование механизмов функционирования периферических и центральных нервных образований показало, что различные состояния нервной системы формируются не только афферентной импульсацией, но и химическими процессами, совершающимися в самих нервных клетках и на периферии в различных органах и системах. Особое значение имеет функция эндокринной системы, которая заслуживает специального исследования.

Еще на ранних этапах экспериментального развития этой проблемы Орбели одну из лекций, посвященных нервным и гуморальным механизмам регуляции функций, закончил словами: «Эти

два механизма не только не исключают друг друга, не только существуют параллельно, но они существуют в виде строго уравновешенной, координированной взаимодействующей системы регуляторных механизмов и нет той границы, которую можно было бы провести между регуляторной нервной и гуморальной»¹.

В настоящее время не вызывает сомнений, что возбуждение или торможение в центральной нервной системе осуществляется при участии химических процессов.

Громадное количество работ в этой области по своему «нейрогуморальному» содержанию не может быть отнесено ни к «гуморально-локалистическим», ни к «центрально-нервным», что указывает на неправильность такого деления физиологических исследований, в том числе и исследований в области нервно-мышечной физиологии и утомления.

Назрела необходимость подвергнуть тщательному анализу существующие положения по вопросам регуляции мышечной деятельности с учетом многочисленных фактов из области нейрогуморальной регуляции физиологических процессов в животном организме и найти их место в создании теории утомления.

Так как регуляция работы органов, в том числе и нервно-мышечного аппарата, осуществляется при взаимодействии центральной нервной системы и периферических органов с участием гуморальных механизмов, правильнее было бы анализировать механизмы регуляции работоспособности мышц и возникновения утомления с позиций нейрогуморальных внутрицентральных и центрально-периферических взаимоотношений. При этом следует учитывать функцию гемато-энцефалического барьера, определяющего прямое действие различных физиологически активных веществ на нервные центры. Только объективная оценка всех наблюдавшихся явлений, сопровождающих работу мышц в целом организме и в условиях их изоляции, может внести ясность в теоретические представления по вопросу физиологии нервно-мышечного аппарата в организме и механизмов, регулирующих его работоспособность.

¹ Л. А. Орбели. Физиология нервной системы. М.—Л. Медгиз, 1935, стр. 387.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В годы бурного развития проблемы нейрогуморальной регуляции функций в организме было накоплено большое количество экспериментальных доказательств участия гуморальных механизмов во всех проявлениях нервной деятельности, а следовательно, во всех процессах, совершающихся в организме. Была установлена тесная связь между нервными и гуморальными процессами, выражающаяся в том, что различные функциональные состояния нервной системы, проведение импульса в нерве, передача его в синапсах центральной нервной системы, в вегетативных ганглиях, так же как и с нерва на эффекторный орган, осуществляется при непосредственном участии гуморальных механизмов. По мере накопления экспериментального материала, многолетняя полемика по вопросу об участии гуморальных механизмов в деятельности нервной системы потеряла свою остроту.

Связь нервных процессов с гуморальными является в настоящее время общепризнанной. Однако бесспорность положения об участии гуморальных факторов в нервной деятельности не означает законченности в изучении этой проблемы. Остается еще не достаточно ясным многие вопросы, среди которых находятся также и вопросы о роли гуморальных механизмов в регулирующих влияниях центральной нервной системы на деятельность периферических органов, о значении гуморальных влияний периферических органов для функционирования центральной нервной системы и о значении проницаемости гемато-энцефалического барьера в осуществлении обратной связи периферических органов с центральной нервной системой.

Среди большого количества работ, посвященных изучению проблемы нейрогуморальной регуляции, значительное место занимают исследования о дистантной роли различных физиологически активных веществ, образующихся в ткани мозга и выделяющихся в кровь.

Показано, что изменение функционального состояния центральной нервной системы, вызванное различными воздействиями, находит свое выражение в изменении физиологических свойств отходящей от мозга крови, что имеет определенное значение для функционального состояния периферических органов.

Введение в спинномозговой канал различных веществ вызывает изменение функционального состояния центральной нервной системы, что отражается на физиологической активности крови, оттекающей от мозга.

Изменение физиологических свойств крови, оттекающей от мозга, можно вызвать не только введением различных веществ непосредственно в спинномозговой канал, но и рефлекторным путем при раздражении центральных концов соматических или вегетативных нервов (Риккль, 1934; Конрад и Михельсон, 1935; Блинова и Лобова, 1936; Venetato, 1936; Цейтлин и др., 1936, 1937; Chang a. oth., 1938; Росин и Кричевская, 1947). Эти факты указывают на значительную роль гуморальных механизмов в деятельности центральной нервной системы. Об участии гуморальных механизмов в осуществлении влияния центральной нервной системы на скелетные мышцы свидетельствуют также наблюдения Дурмишьяна (1955), который показал, что при раздражении афферентных нервов у животных с перерезанным спинным мозгом наступает изменение хронаксии нервов и мышц. В своих опытах мы также отмечали, что раздражение индукционным током центрального конца перерезанного седалищного нерва на одной стороне вызывает медленно развивающееся повышение сокращений мышц другой конечности, утомлявшейся при раздражении периферического конца перерезанного нерва.

Изменение свойств крови, оттекающей от мозга, наблюдал Спинци (1943) в опытах с перекрестным кровообращением двух собак при раздражении афферентных нервов изолированной головы. В аналогичных условиях, в опытах, проведенных на кошках, Пурпура (Purpura, 1956) также отмечал, что раздражение сетевидной формации стволовой части мозга животного-донора вызывает усиление электроэнцефалограммы не только у донора, но и у реципиента.

Возможность воспроизведения аналогичного эффекта у животного-реципиента, связанного с животным-донором перекрестным кровообращением, указывает на участие гуморальных механизмов в деятельности центральной нервной системы.

При перекрестном кровообращении кроликов Monnier, Keller a. Graber (1963) также наблюдали, что раздражение таламической области и ретикулярной формации мозга вызывает изменение альфа активности электроэнцефалограммы как у донора, так и у реципиента. Отмечено, что у кролика — реципиента реакция выражена слабее и наступает на 30—80 сек. позже, чем у кролика — донора.

О возможности гуморальных влияний центральной нервной системы на периферические, денервированные органы свидетельствуют работы, проведенные методом адекватного раздражения центральной нервной системы (Верзилова, Магницкий и др., 1936; 1940; Альперн, 1944; Росин и Кричевская, 1947; Гальперин, 1952).

Особый интерес представляют наблюдения о возможности осуществления гуморальным путем не только безусловных, но и условнорефлекторных реакций (Вуков и Alexeuev-Berkman, 1930, 1931; Rasenkov и Ptschelina, 1931; Шароватова, 1936; Айрапетянц и Балакшина, 1936).

Большое внимание вопросу об участии гуморальных механизмов в условнорефлекторных реакциях было уделено Гальперинным и его сотрудниками (Гальперин и Васильева, 1939; Гальперин и Кузьменко, 1940; Гальперин и Кузьменко, 1947; Гальперин, 1949; Гальперин, 1952). В этих опытах была показана возможность воспроизведения условнорефлекторного слюноотделения на денервированной слюнной железе с перерезанными центробежными нервами.

Эти наблюдения показывают, что изменение функционального состояния центральной нервной системы, вызванное 1) изменением химического состава спинномозговой жидкости введением в желудочки мозга или в подмозжечковую цистерну различных веществ, 2) прямым или рефлекторным раздражением приводит к изменению физиологических свойств спинномозговой жидкости и крови, оттекающей от мозга. Этот факт был описан в работах, проведенных на различных органах, в том числе и на перво-мышечном аппарате при изучении его работоспособности.

Результаты наших опытов показывают, что в ткани мозга, в процессе ее жизнедеятельности как в состоянии относительного покоя, так и при возбуждении образуются и поступают в кровь физиологически активные вещества, оказывающие влияние на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата.

Физиологическая характеристика действия продуктов метаболизма мозга (экстракт, перфузат мозга, кровь, оттекающая от мозга) выражается в стимуляции работоспособности утомленных мышц при введении раствора в вену и при перфузии через сосуды изолированного нервно-мышечного препарата.

Наиболее значительное повышение работоспособности вызывают экстракты мозга и кровь, оттекающая от мозга, при испытании их на изолированном нервно-мышечном препарате лягушки в условиях перфузии испытуемого раствора через сосуды задних конечностей. Далее было показано, что изменение функционального состояния центральной нервной системы, вызванное введением в подмозжечковую цистерну или в боковые желудочки мозга различных веществ (ацетилхолин, соли калия, кальция, кофеин, серотонин, тиаминхлорид, резерпин), влечет за собой изменение физиологической активности и свойств крови, оттекающей от мозга. При этом некоторые вещества (фосфорнокислый калий, тиаминхлорид, ацетилхолин, серотонин, резерпин) приводят к выделению из мозга в кровь веществ, которые оказывают стимулирующее действие на работоспособность скелетных мышц.

Другие же вещества (глюконат кальция, эрготамин) вызывают

образование и выделение в кровь веществ, угнетающих работоспособность мышц.

Существование гуморальных механизмов, участвующих в осуществлении влияния центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата, четко проявляется при выключении нервной связи мышц с центральной нервной системой. Изучая работоспособность мышц при перерезке спинного мозга и односторонней перерезке седалищного нерва, мы показали, что субокципитальное введение различных веществ однолично отражается на работоспособности нервно-мышечного аппарата обеих конечностей, что указывает на возможность осуществления влияния центральной нервной системы на работоспособность нервно-мышечного аппарата гуморальным путем. О значительной роли гуморальной связи работающих мышц с организмом свидетельствуют также и опыты, в которых изучалась работоспособность нервно-мышечного аппарата, изолированного в отношении кровоснабжения, но сохранившего нервную связь с организмом. Была отмечена более низкая работоспособность мышц конечности, лишенной кровоснабжения, но сохранившей нервную связь (при перфузии аэрированным раствором Рингера), по сравнению с работоспособностью мышц конечности, лишенной нервной связи, но сохранившей нормальное кровообращение.

Следовательно, в центральной нервной системе постоянно образуются физиологически активные вещества, которые, попадая в кровь, оказывают влияние на периферические органы.

Изменение функционального состояния центральной нервной системы ведет к изменению физиологических свойств метаболитов мозга, которые, выделяясь в кровь, влияют на работу денервированных органов.

Таким образом, влияние центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата может реализоваться при участии гуморальных механизмов.

Однако неправильно было бы думать, что центральная нервная система односторонне оказывает влияние на периферические органы, а ее функциональное состояние регулируется автономно, независимо от периферии. Несомненно, центральной нервной системе принадлежит основная и решающая роль во всех проявлениях жизнедеятельности периферических органов. Но тем не менее, не следует игнорировать и те наблюдения, которые свидетельствуют о значительной роли периферии в деятельности центральной нервной системы. Процессы, протекающие в периферических органах, в частности в нервно-мышечном аппарате как в состоянии покоя, так и при его утомлении, оказывают существенное влияние на функциональное состояние центральной нервной системы.

При этом изменение состояния центральной нервной системы связано не только с изменением афферентной нервной импульса-

ции, но и с изменением химического состава и физиологических свойств крови (Магницкий, 1940; Heymans, 1947; Horsten a. Korteweg, 1952). Данные, полученные нами как в опытах на холонокровных, так и на теплокровных животных, также свидетельствуют о зависимости функционального состояния центральной нервной системы от изменений физиологических свойств крови при утомлении мышц. Отмечено, что в процессе утомления мышц в условиях перерезки седалищного нерва и спинного мозга наступают изменения рефлекса Гольца у лягушек. Если же наложить зажим на бедренную вену, прекратив тем самым поступление в общий кровоток продуктов метаболизма мышц, то интенсивность рефлекса Гольца не изменяется. В опытах, проведенных на кошках и кроликах, были отмечены изменения рефлекторной возбудимости симпатических и парасимпатических сосудодвигательных центров при утомлении денервированных мышц конечностей. При этом физиологическая активность перфузатов мышц и крови, оттекающей от них, и характер действия этих веществ на центральную нервную систему изменяются в зависимости от степени утомления мышц. Продукты метаболизма, образовавшиеся в начальном периоде работы мышц, вызывают возбуждение симпатических центров, выражающееся в повышении прессорной, уменьшении депрессорной реакции и уменьшении длительности рефлекса Гольца. При дальнейшем утомлении образуются вещества, вызывающие повышение возбудимости парасимпатических центров, о чем свидетельствует снижение прессорной реакции и удлинение рефлекса Гольца. Как было показано в опытах на холонокровных животных, повышение возбудимости сосудодвигательных парасимпатических центров связано с первоначальным изменением функционального состояния симпатических центров. Так, если предварительным субокципитальным введением эрготамина устранить способность реагирования симпатических центров, то изменений функционального состояния парасимпатических центров не наблюдается, даже при значительном утомлении мышц.

Эти факты были установлены как при утомлении денервированных скелетных мышц, так и при введении крови или перфузата утомленных мышц непосредственно в под мозжечковую цистерну.

Из этих опытов видно, что в скелетных мышцах в процессе их жизнедеятельности как в состоянии покоя, так и при утомлении образуются и поступают в кровь физиологически активные вещества, обладающие способностью оказывать определенное влияние на функциональное состояние вегетативных центров.

Различия метаболических процессов, совершающихся в нервно-мышечном аппарате, при различных функциональных состояниях (покой, работа, утомление), отражаются на физиологической активности их метаболитов, что имеет определенное значение для

функционального состояния различных отделов центральной нервной системы.

Исключение попадания продуктов метаболизма мышц в кровяное русло предотвращает появление изменений в функциональном состоянии центральной нервной системы. По-видимому, функциональное состояние центральной нервной системы зависит не только от характера проприо- и интероцептивных нервных импульсов, но и от качества и свойств метаболитов, образующихся в органах, попадающих в кровь и проникающих в центральную нервную систему через гемато-энцефалический барьер.

Изменение функционального состояния центральной нервной системы вызывает соответствующие изменения физиологических свойств крови, оттекающей от мозга. Эти факты свидетельствуют о том, что центральная нервная система, осуществляющая свое влияние на различные органы при участии нервных и гуморальных механизмов, сама находится под влиянием изменений физиологических свойств крови. При изучении работоспособности нервно-мышечного аппарата, при изменении функционального состояния центральной нервной системы путем введения различных веществ были отмечены особенности ответной реакции мышцы, связанные с местом введения вещества. Так, при введении изотонического раствора соли калия в вену наблюдается резкое снижение работоспособности нервно-мышечного аппарата до полного исчезновения сокращений мышц, в то время как введение значительно меньшего количества этого же раствора в подмозжечковую цистерну или в боковые желудочки мозга вызывает значительное усиление работоспособности утомленных скелетных мышц, достигающее 221%, по сравнению с уровнем сокращений мышц перед введением раствора (рис. 22).

Введение соли кальция вызывает обратную картину — при введении в подмозжечковую цистерну — угнетение работоспособности мышц, а при введении этого раствора в вену наблюдается усиление сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата.

Такая особенность реакции нервно-мышечного аппарата была отмечена нами и в отношении серотонина. Введение серотонина в вену лягушки вызывает усиление сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата в среднем с 9 до 17 мм, в то время как субокципитальное введение серотонина в ряде опытов не вызывает никаких изменений, а в ряде опытов вызывает снижение работы мышц.

Эта закономерность противоположного действия веществ в зависимости от места их введения в организм отмечена также и при исследовании перфузата мышц. Так, перфузат, полученный в начальном периоде утомления мышц, при введении в вену вызывает угнетение работы мышц, в то время как при введении в подмозжечковую цистерну этот же раствор вызывает усиление работоспособности утомленных мышц (см. рис. 16).

Сальников (1946) показал, что метаболиты мышц при введении в непосредственную среду мозга вызывают удлинение латентного периода ипсилатерального сгибательного рефлекса. При введении этих растворов под кожу лягушкам наблюдается противоположная реакция. Аналогичные факты отмечены и в отношении метаболитов мозга. Введение метаболитов мозга в желудочки мозга собакам вызывает, по наблюдениям Говорович (1948), повышение потребления кислорода. Введение этих метаболитов в вену либо не вызывает никаких изменений в потреблении кислорода, либо вызывает незначительное уменьшение его.

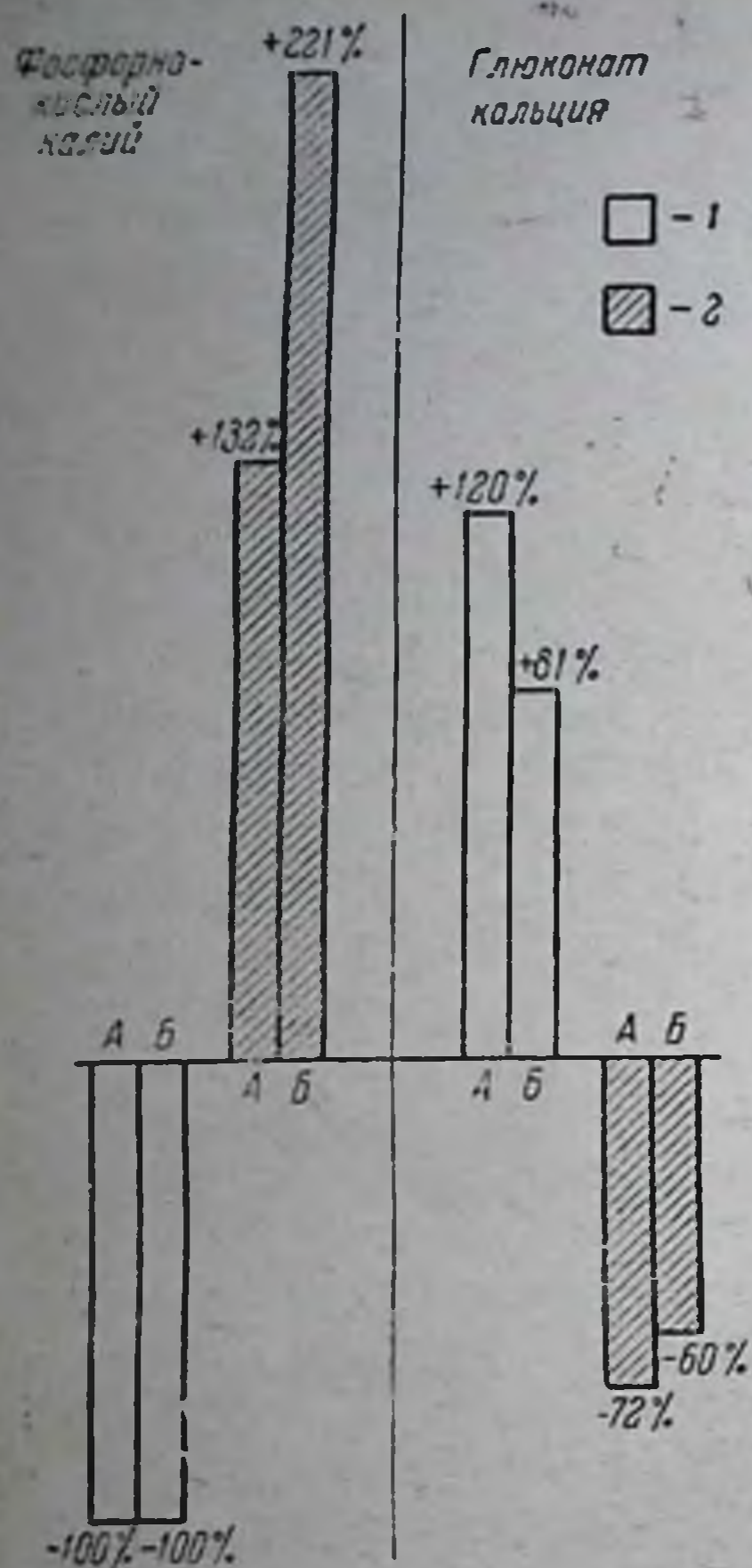


Рис. 22. Влияние места введения фосфорнокислого калия и глюконата кальция на сокращения утомленного нервно-мышечного аппарата лягушки (в % от исходного). Седалищный нерв не перерезан (А) и перерезан (Б)

1 — раствор введен в вену; 2 — раствор введен в спинно-мозговой канал

При исследовании действия серотонина и гистамина на рефлекторную возбудимость центра блуждающего нерва нами также отмечены различия в действии этих веществ при введении в спинномозговой канал или внутрибрюшинно. Рефлекторная возбудимость центра блуждающего нерва у крыс определялась по интенсивности замедления электрокардиограммы при раздражении обонятельных рецепторов парами аммиака. Известно, что раздражение обонятельных рецепторов вдыханием паров аммиака вызывает рефлекторное возбуждение центра блуждающего нерва, что выражается в урежении ритма сердечной деятельности. Интенсивность замедления сердечной деятельности, наблюдаемая на электрокардиограмме, характеризует собой возбудимость центра вагуса. Различия в интенсивности рефлекторно вызванного замедления

до и после введения различных веществ указывают на изменение возбудимости центра блуждающего нерва. Отмечено, что внутрибрюшинное введение крысам гистамина в дозе 1 мг на животное или серотонина в дозе 50 μ на животное в объеме 0,2—0,4 мл вызывает снижение рефлекторно вызванного замедления

сердечной деятельности, регистрируемое на электрокардиограмме при раздражении обонятельных рецепторов, что указывает на падение возбудимости центра блуждающего нерва. Субокципитальное введение гистамина в дозе 50—100 γ на животное в объеме 0,02—0,04 мл или серотонина в дозе 5 или 50 γ на животное

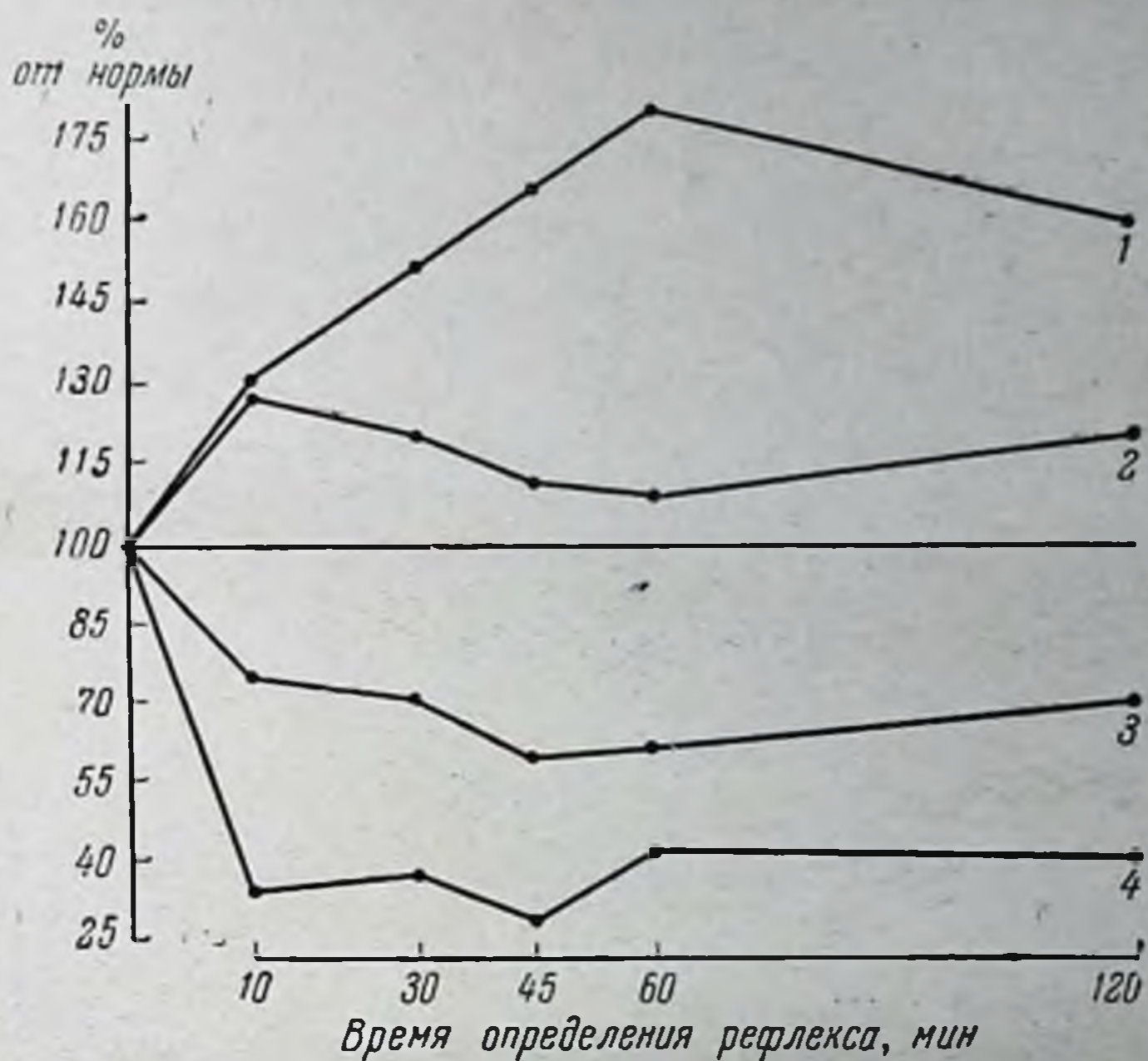


Рис. 23. Влияние субокципитального и внутрибрюшинного введения серотонина (1—4) на рефлекторную возбудимость центра блуждающего нерва у крыс

1 — субокципитальное введение 50 γ , 2 — то же, 5 γ ; 3 — внутрибрюшинное введение 5 γ , 4 — то же, 50 γ .

вызывает повышение рефлекторной возбудимости центра блуждающего нерва (рис. 23 и 24. Изменения рефлекса выражены в процентах от нормы, принятой за 100).

Противоположная реакция центра и периферии на введение одного и того же вещества является выражением высокой координированности действия регуляторных механизмов в животном организме, механизмов, сформировавшихся в процессе филогенетического развития и отражающих собой высоко развитую приспособленность организма животных к изменению внешней и внутренней среды в целом и к изменению непосредственной среды центральной нервной системы, в частности. Возбуждение периферических нервных образований, вызванное изменением химического состава крови, прекращается этими же веществами, проникающими через гемато-энцефалический барьер в центральную

нервную систему и вызывающими возбуждение противоположно действующих центральных нервных образований.

Эти наблюдения еще раз подтверждают положение о том, что гуморальные механизмы имеют определенное значение для деятельности центральной нервной системы. Об этом свидетельствуют

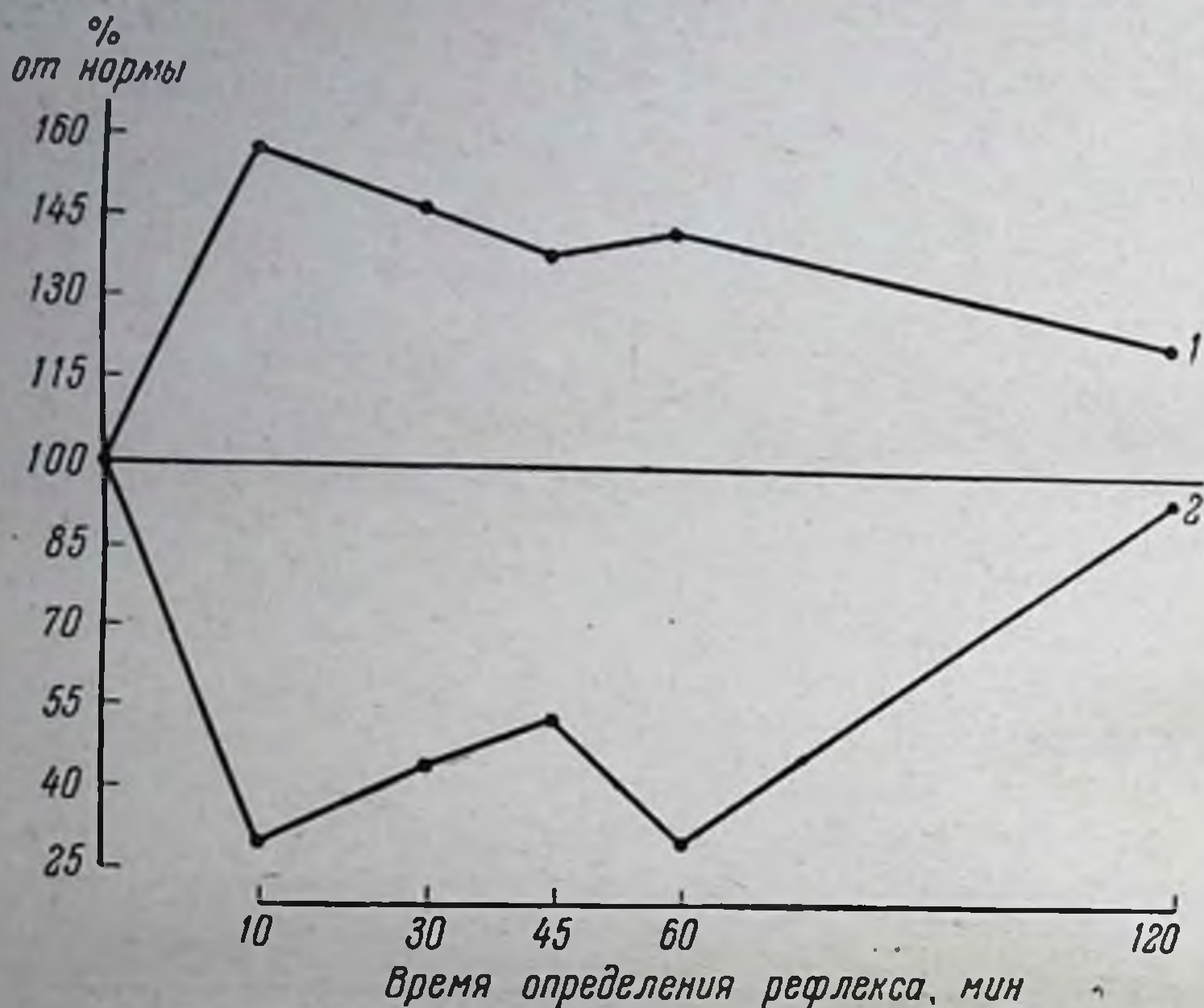


Рис. 24. Влияние субокципитального и внутрибрюшинного введения гистамина (1—2) на рефлекторную возбудимость центра блуждающего нерва у крыс

1 — субокципитальное введение 100 μ ; 2 — внутрибрюшинное введение 1 мг

также работы последних лет, показывающие, что в головном мозгу широко представлены структуры, обладающие высокой реактивностью к различным физиологически активным веществам, образующимся в организме таким как серотонин, ацетилхолин, адреналин (Ильюченко и Назаров, 1963; Cordeau, Moreau, Beaulieu, Laugin, 1963; Baust a. Niemczyk, 1963; Каграманов, 1964). Особое место занимает ретикулярная формация мозга, в которой обнаруживаются участки наиболее чувствительные к какому-либо веществу и соответственно этому названные серотонинэргическими, ацетилхолинэргическими и адреналинэргическими структурами ее.

Изменение содержания этих веществ в крови при различных состояниях организма является одним из факторов обуславливающих изменение гуморальных влияний через кровь на различные центральные нервные образования.

Гуморальное влияние на центральную нервную систему через кровь Павлов считал существенным моментом, обуславливающим ее функциональное состояние. В статье, посвященной анализу механизма сна и внутреннего торможения, касаясь этого вопроса, он писал, что интенсивность и наличие или отсутствие рефлексов зависят от химических и физических свойств крови (автоматическое раздражение центров). Эта мысль была высказана Павловым также и при обсуждении вопроса о механизме утомления в докладе, прочитанном в 1935 г. на Конференции психиатров, невропатологов и психоневрологов.

На вопрос о том, как понимать утомление, Павлов ответил: «Утомление есть один из автоматических внутренних возбудителей тормозного процесса»¹. При этом считал, что к внутренним раздражителям торможения относится гуморальный элемент.

Эти теоретические положения, высказанные Павловым, подтверждаются полученными нами экспериментальными данными, которые указывают на значительную роль гуморальных факторов в деятельности центральной нервной системы и свидетельствуют о том, что процессы утомления связаны с химическими изменениями крови, обуславливающими автоматическое внутреннее возбуждение тормозного процесса в центральной нервной системе.

Проникновение различных веществ из крови в непосредственную среду мозга, а следовательно, и осуществление гуморальных взаимодействий центров и периферии тесно связано с деятельностью гемато-энцефалического барьера.

Селективная проницаемость гемато-энцефалического барьера не только для веществ, случайно попавших в общее кровяное русло, но и для тех веществ, которые постоянно образуются в тканях и выделяются в кровь, является важным фактором в нейрогуморальной регуляции функций в организме. Нормальное функционирование гемато-энцефалического барьера, как это было показано в работах Л. С. Штерн и ее сотрудников, является одним из условий, обеспечивающих относительное постоянство химического состава и физиологических свойств непосредственной среды мозга — цереброспинальной жидкости.

Учитывая, что при утомлении мышц значительно изменяются физиологические свойства их метаболитов, а в связи с этим и физиологические свойства крови, нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера при утомлении должно играть важную роль в формировании функционального состояния центральной нервной системы.

И действительно, уже в начальной стадии утомления мышц наступает повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера. Это отмечено при использовании различных индикаторов (радиоактивный изотоп пода и краска). Проницаемость гемато-эн-

¹ И. П. Павлов. Избр. труды. Под ред. Э. А. Асратяна. 1951, стр. 359. М.

цефалического барьера изменяется также и для различных физиологически активных веществ крови. Это приводит к тому, что из крови в непосредственную среду мозга проникают физиологически активные вещества, которые ранее не проникали или проникали в иных количественных и качественных соотношениях.

В начальном периоде утомления мышц, в условиях нарушенной проницаемости гемато-энцефалического барьера, в центральную нервную систему из крови проникают вещества, вызывающие повышение рефлекторной возбудимости симпатических вегетативных сосудодвигательных центров.

Период значительного утомления характеризуется повышением парасимпатических свойств крови и проникновением в центральную нервную систему веществ, вызывающих повышение возбудимости парасимпатических и снижение возбудимости симпатических центров.

Таким образом, изменение физиологических свойств крови и повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера при утомлении имеют определенное значение для функционального состояния центральной нервной системы. Изменение функционального состояния центральной нервной системы, вызывая изменение физиологической активности крови, оттекающей от мозга, в свою очередь отражается на функциональном состоянии нервно-мышечного аппарата.

Физиологическое значение гуморальных механизмов связи центральной нервной системы и скелетных мышц и роль в этом процессе гемато-энцефалического барьера показана в опытах, в которых изучалось действие на работоспособность мышц субокципитального введения перфузатов мышц, полученных при различных степенях их утомления. Отмечено, что по мере утомления мышц стимулирующие свойства их перфузатов уменьшаются. В то время как перфузаты неустоленных мышц оказывают стимулирующее действие на работу нервно-мышечного аппарата как при введении в вену, так и в подмозжечковую цистерну, перфузаты значительно утомленных мышц оказывают угнетающее действие на работоспособность мышц при различных способах введения их в организм.

Заслуживает внимания характер действия перфузатов слабо утомленных мышц, особенность действия которых заключается в противоположности эффекта, вызываемого ими при введении в вену и в подмозжечковую цистерну. Так, при введении этого раствора в вену наблюдается угнетение работоспособности мышц, в то время как введение этого же раствора в подмозжечковую цистерну вызывает повышение работоспособности утомленного нервно-мышечного аппарата.

По-видимому, в этой стадии утомления мышц изменение проницаемости гемато-энцефалического барьера обуславливает проникновение в центральную нервную систему физиологически ак-

тивных веществ, которые, утратив способность стимулировать работоспособность нервно-мышечного аппарата при прямом воздействии, изменяют функциональное состояние центральной нервной системы, что приводит к новому повышению работоспособности утомленных мышц.

При исследовании химической природы физиологически активных веществ, содержащихся в экстрактах мозга и вызывающих усиление работоспособности утомленного нервно-мышечного аппарата, было установлено, что стимулирующие свойства экстрактов мозговой ткани связаны с низкомолекулярными веществами органической природы и в значительной степени обусловлены присутствием серотонина.

Об этом свидетельствуют следующие факты:

- 1) высокая чувствительность утомленного нервно-мышечного аппарата к серотонину;
- 2) сходство действия на утомленные мышцы экстракта мозга и серотонина;
- 3) снижение стимулирующей активности экстрактов мозга при многократном введении животным резерпина;
- 4) тормозящее действие диптиламида лизергинной кислоты на стимулирующий эффект серотонина и экстрактов мозга в отношении работоспособности утомленного нервно-мышечного аппарата.

Обнаружено, что в стимулирующем действии экстрактов мозга на сокращения утомленных мышц, кроме серотонина, принимает участие и другое вещество полипептидной природы, открытое Эйлером и названное им субстанцией «Р».

Кроме того, в экстракте мозга обнаружено вещество неизвестной химической природы, повышающее чувствительность нервно-мышечного аппарата к серотонину.

Стимуляция работы утомленного нервно-мышечного аппарата является, по всей вероятности, интегрированным выражением взаимодействия не только этих веществ, но и многих других, образующихся в центральной нервной системе и участвующих в физиологических процессах. Проявление влияния этих веществ связано с определенным функциональным состоянием нервно-мышечного аппарата. Так, стимулирующее действие различных веществ проявляется только на фоне утомления нервно-мышечного аппарата, свидетельствуя о том, что состояние утомления является необходимым условием для проявления роли физиологически активных веществ.

Особый интерес представляют обнаруженные нами новые факты, касающиеся фармакологической и физиологической характеристик серотонина. Многочисленными исследованиями различных авторов установлено, что серотонин относится к группе парасимпатикотропных веществ, вызывающих возбуждение центральных и периферических отделов парасимпатической нервной систе-

мы. Так, введение серотонина или резерпина, освобождающего серотонин из тканей, вызывает общее угнетение животного, падение мышечного тонуса, усиление перистальтики кишечника, изменение биопотенциалов афферентных безмякотных волокон ствола блуждающего нерва (Feldberg a. Sherwood, 1953; Marrazzi a. Hart, 1955, 1958; Brodie a. Shore, 1957; Stacey, 1959; Douglass a. Ritchie, 1957; Revsin a. Costa, 1960; Curtis a. Dawis, 1961).

По нашим наблюдениям, серотонин обладает также и симпатикомиметическим действием. Это проявляется в усилении работоспособности утомленного нервно-мышечного аппарата, подобно тому, что наблюдается при раздражении симпатических нервов или при введении адреналина или норадrenalина. Кроме того, по мнению различных авторов, серотонин, освобождаясь из связанного состояния в тканях, оказывает местное влияние на нервные структуры. Нашими опытами показана дистантная роль серотонина в организме. Освобождаясь при определенных условиях из центральной нервной системы, он принимает участие в осуществлении гуморального влияния центральной нервной системы на работоспособность скелетных мышц через кровь. Об этом свидетельствует наблюдавшееся нами усиление сокращений денервированных утомленных скелетных мышц при внутривенном введении небольших доз серотонина или при субокципитальном введении резерпина.

Неясным остается вопрос о механизмах переноса физиологически активных веществ от центральной нервной системы к работающему нервно-мышечному аппарату.

Свободные физиологически активные вещества при нормальных условиях подвергаются ферментативному разрушению (ацетилхолин — холинэстеразой, серотонин — моноаминоксидазой, гистамин — гистаминазой). Проследить путь следования физиологически активных веществ от места их образования к органам, на которые они действуют, трудно. Сложность взаимодействия их между собой и с реагирующей тканью интегрирует результат действия отдельно взятого вещества. Кроме того, существование не только ферментных систем, разрушающих различные вещества, не только механизмов связывания (белками или форменными элементами крови), но и наличие веществ, изменяющих чувствительность ткани к действию физиологически активных веществ, еще более усложняет расшифровку физиологической роли этих веществ в организме и в осуществлении гуморальной связи различных органов между собой и с центральной нервной системой. Однако в условиях патологии или при чрезвычайных физиологических состояниях, когда функция регулирующих систем в организме нарушена, физиологически активные вещества могут появиться в крови в свободном состоянии. Об этом свидетельствуют многочисленные наблюдения, указывающие на возможность дистантного гуморального влияния центральной нервной системы

на различные функции органов, в том числе и на нервно-мышечный аппарат. При значительном утомлении нервно-мышечного аппарата четко проявляется дистантное гуморальное влияние центральной нервной системы на работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата, в осуществлении которого принимают участие серотонин, субстанция «Р» и вещества неизвестной химической природы, повышающие чувствительность нервно-мышечного аппарата к серотонину. Эти наблюдения приводят к мысли о том, что при определенных функциональных состояниях организма могут возникать условия, затрудняющие связывание и разрушение физиологически активных веществ в организме. Можно думать, что одним из таких условий является состояние утомления мышц, при котором нарушаются механизмы физического связывания серотонина тромбоцитами, в которых он, вместе с рядом других физиологически активных веществ, депонирован.

О существовании такой возможности свидетельствуют наблюдения Тона (Ton, 1956), который показал, что экстракты различных тканей обладают способностью освобождать серотонин из форменных элементов крови.

Возможно, что при утомлении изменяются физико-химические свойства коллоидных систем крови, способствующих разрушению тромбоцитов и освобождению из них физиологически активных веществ. Местом приложения действия серотонина в нервно-мышечном аппарате так же, как и действия экстрактов мозга являются миелиновые синапсы. С особой четкостью это показано при блокировании передачи возбуждения с нерва на мышцу при помощи кураре — подобно действующего нобутана. В этих условиях стимулирующее действие серотонина на работу утомленного нервно-мышечного аппарата не проявляется.

Вопрос о том, какие взаимоотношения физиологически активных веществ в организме обуславливают стимуляцию работоспособности утомленного нервно-мышечного аппарата, остается нерешенным.

Вопрос о механизмах гуморального влияния центральной нервной системы на миелиновые синапсы также неясен. Решение этого вопроса тесно связано с решением вопроса о причинах возникновения блока в передаче возбуждения через миелиновые синапсы, развивающегося в процессе утомления нервно-мышечного аппарата, и роли физиологически активных веществ в устранении его.

Существуют ли и в чем заключаются взаимоотношения между теми изменениями, которые происходят в миелиновых синапсах (ионные сдвиги, освобождение ацетилхолина из везикул, изменение проницаемости постсинаптических мембран, деполяризация и возникновение потенциала), и физиологически активными метаболитами мозга?

Экспериментальные наблюдения приводят к мысли о существовании такой связи. Реализация стимулирующего влияния физиологически активных веществ, образующихся в центральной нервной системе, на работу утомленного нервно-мышечного аппарата связана с ацетилхолином синаптических структур. О существовании такой связи свидетельствуют установленные нами факты, указывающие на локализацию действия этих веществ в миелиевых синапсах утомленного нервно-мышечного аппарата и участвующих в передаче импульса с нерва на мышечные волокна. Усиление действия, вызываемого введенным серотином при одновременном введении ацетилхолина или эзерина, дает возможность сделать вывод о взаимообусловленности действия серотина и ацетилхолина в устранении блока, вызванного утомлением нервно-мышечного аппарата.

Возможность существования такого механизма подтверждается наблюдениями Перри (Pegri, 1959), установившего, что серотин обладает способностью устранять блок в миелиевых синапсах, вызванный введением небольших доз кураре. Однако признание существования нервного и гуморального механизмов регуляции не должно рассматриваться как утверждение их тождества. Каждый из этих механизмов связи имеет свои характерные особенности. Эти особенности заключаются, — как писал Ухтомский, — в различиях путей и скорости передачи, а также в их физиологической роли. В то время как нервные импульсы проводятся по строго определенным нервным проводникам, гуморальное влияние осуществляется через жидкие среды организма — кровь и лимфу. В то время как скорость проведения нервного импульса колеблется в пределах до 100 м/сек, скорость движения крови, транспортирующей физиологически активные вещества, колеблется от 0,5 до 0,005 м/сек.

Нервные проводники осуществляют скоростной способ информации в организме и вызывают деятельное состояние органа. Связь между органами через кровь представляет собой более медленный процесс, сущность которого лежит в области функциональных настроек реагирующего субстрата, в изменении его функционального состояния или в выполнении роли звена в разомкнутой цепи рефлексов при нарушении целостности морфологических структур нервно-рефлекторных путей.

Этим определяются различия физиологической характеристики нервных и гуморальных механизмов связи в организме.

Анализируя роль гуморальных механизмов, Ухтомский считал, что «инкреты нервного субстрата поднимают любительность действующего субстрата на ходу его работы»¹.

Полученные нами данные являются экспериментальным подтверждением этого положения. Нами отмечено, что проявление

¹ А. А. Ухтомский. Собр. соч., т. 4. 1945, стр. 40.

участия неспецифических гуморальных механизмов в деятельности мышц связано с определенным функциональным состоянием их.

Так, например, действие физиологически активных продуктов метаболизма мозга не проявляется в условиях высокой дееспособности нервно-мышечного аппарата, т. е. в состоянии покоя или в начале работы. Только при значительном снижении интенсивности сокращения мышц, вызванном длительным ритмичным раздражением седалищного нерва, четко обнаруживается их стимулирующее влияние на работу мышц. Усиление сокращений утомленного нервно-мышечного аппарата под влиянием крови, оттекающей от мозга, или экстрактов его обусловлено влиянием на мионевральные синапсы.

Обладая низкой лабильностью, мионевральные синапсы легко впадают в состояние парализа. Снижение сокращений нервно-мышечного аппарата при длительном ритмичном раздражении нерва импульсами оптимальной частоты и силы обусловлено прекращением передачи возбуждения с нерва на мышечные волокна. *Можно полагать, что продукты метаболизма мозга вызывают изменение лабильности мионевральных синаптических структур, повышая их чувствительность к образующемуся в синапсах ацетилхолину и улучшая передачу нервных импульсов.* Устранение блока в передаче возбуждения в мионевральных синапсах приводит к восстановлению сокращений нервно-мышечного аппарата. Продукты метаболизма мозга никогда не вызывают сократительной реакции мышц, они лишь изменяют интенсивность сокращений, вызванных раздражением двигательного нерва. С особой ясностью это выявляется при значительном утомлении нервно-мышечного аппарата.

Вопрос о соотношении нервных и гуморальных механизмов рассматривается нами только в отношении нервно-мышечного аппарата. Оставаясь в рамках существующей по этому вопросу литературы и собственных наблюдений, можно сделать заключение, что деятельность центральной нервной системы и различных органов, как и регулирующее влияние центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата, осуществляются нервными и гуморальными механизмами, которые находятся в тесном и непрерывно меняющемся функциональном взаимодействии и представляют собой единый механизм регуляции функций в организме. Пользуясь выражением Орбели, можно сказать, что гуморальный и нервный механизм «не только не исключают друг друга, но они существуют в виде строго уравновешенной, координированной взаимодействующей системы регуляционных механизмов и нет той границы, которую можно было бы провести между регуляцией нервной и гуморальной»¹.

¹ Л. А. Орбели. Лекции по физиологии нервной системы. 1935, стр. 387.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамович Ц. и Пичугина А. 1926. Влияние общего физического утомления на сочетательный рефлекс. В кн.: Новое в рефлексологии и физиологии нервной системы, 2, 172. Л.
- Абуладзе К. С. 1927. Влияние физического утомления на индивидуально приобретенные или условные рефлексy.— Русск. физiol. ж., 10, в. 1—2, 169.
- Айрапетянц Э. Ш. и Балакшина В. 1936. Осуществление сопряженных торможений через посредство гуморальной системы.— Физиол. ж., 21, 5—6, 863.
- Александров И. С. 1932. Влияние статической работы на деятельность головного мозга собак. Сообщ. 1.— Арх. биол. наук, 32, 4, 292; Сообщ. 2.— Там же, 5—6, 364.
- Алтухов Г. В. 1939. Хронаксия мышц при нарушении целостности коры головного мозга у белых крыс.— Физиол. ж. СССР, 27, 5, 564.
- Альперн Д. Е. 1944. Химические факторы нервного возбуждения в организме человека. М., Медгиз.
- Амирагова М. Г. 1940. Влияние утомления на биологические свойства метаболитов мозга.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 10, в. 5, № 11, 368.
- Амирагова М. Г. 1947. Влияние утомления на биологические свойства метаболитов мозга.— Труды Ин-та физиол. АН СССР, 4, 191.
- Апашкин Н. М. и Бабский Е. Б. 1935. О влиянии веществ, образующихся в головном мозге при его раздражении на рефлекторную возбудимость спинного мозга.— Бюлл. Всес. ин-та эксп. мед., в. 3, 28.
- Аничков С. В. 1952. Фармакологические вещества адрепо- и холинолитического действия. В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы, 13. Л.
- Аносов И. Н. и Розин М. А. 1956. Прозерин, эзерин, дибазол и их применение в невропатологии. Л., Медгиз.
- Артемьев В. В. и Бабский Е. Б. 1948. Влияние ацетилхолина и парализаторов холинэстеразы на спонтанную электрическую активность нервных центров лягушки.— Докл. АН СССР, новая серия, 59, 2, 393.
- Асратян Э. А. 1934. Влияние симпатической нервной системы на условно-рефлекторную деятельность собаки.— Труды 5-го Всес. съезда физиол., 63.
- Бабиченко Е. И. 1956. К вопросу о функциональном состоянии периферического нервно-мышечного аппарата у больных с последствиями травмы спинного мозга. В кн.: Вопросы эксперим. и клинич. изучения последствий травмы спинного мозга. Под ред. Э. А. Асратяна. Изд-во АН СССР, 149.
- Бабский Е. Б. 1948а. Устранение атропином действия ацетилхолина на центральную нервную систему.— Докл. АН СССР, новая серия, 59, 3, 613.
- Бабский Е. Б. 1948б. Некоторые данные о значении аденозинтрифосфорной кислоты в деятельности головного мозга.— 13-е совещание по физиол. пробл., Л., Изд-во АН СССР.

- Бабский Е. Б. и Кириллова А. 1944. Об образовании и функциональном значении ацетилхолина в нервных центрах.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 17, в. 1, № 1, 37.
- Бабский Е. Б. и Минаев П. Ф. 1947. Влияние аденозинтрифосфата и продуктов его расщепления на чувствительность мышцы к ацетилхолину и холину.— Физиол. ж. СССР, 33, 6, 773.
- Бабский Е. Б. и Минаев П. Ф. 1948. Влияние тиамин и его фосфорилированных производных на чувствительность мышцы к ацетилхолину.— Физиол. ж. СССР, 34, 3, 389.
- Бабский Е. Б., Кореневская О. и Минаев П. Ф. 1945. Комбинированное действие на мышцу аденозинтрифосфата, ацетилхолина и ионов калия, кальция и магния. Бюл. эксп. биол. и мед., 20, 3, 9, 60.
- Бакк З. М. 1936. Современные концепции в физиологии и фармакологии автономной нервной системы.— Усп. соврем. биол., 5, 3, 394.
- Барышников И. А. 1930. Влияние парасимпатической нервной системы на симпатическую иннервацию скелетной мускулатуры.— Физиол. ж. СССР, 13, 4—5, 476.
- Баяндуров Б. И. и Корчуганов Н. И. 1944. Об образовании физиологически-активных веществ в центральной нервной системе.— Сб. Трудов кафедры нормальной физиол. Томск. мед. ин-та, 4, 144.
- Баяндуров Б. И. и Трофимова О. 1945. К вопросу об образовании физиологически активных веществ в центральной нервной системе и в коже (о действии перфузата переживающей головы лягушки и настоящей кожи на сосуды).— Сб. Трудов кафедры нормальной физиол. Томск. мед. ин-та, 5, 39, 49 и 55.
- Безуглов В. П. 1946. Взаимоотношение калия, кальция и ацетилхолина в деятельности парасимпатической нервной системы.— Гумор. авторегул. деят. вегетат. нервн. системы, 18, 23.
- Беленькая С. Э. и Зимкина А. М. 1945. Влияние раздражения мозжечка на кривую мышечного утомления у голубя.— Труды Физиол. ин-та им. И. П. Павлова, 1, 169.
- Бепетато Г., Томут Л., Гросу Л., Бубуяну Е., Улунту М. 1959. Исследование механизмов функционирования и физиологического значения системы химической передачи на уровне высших органов вегетативных центров.— Труды и исследования по физиологии АН Румынск. Нар. Респ., 4, 4, 449.
- Беритов И. С. 1947. Общая физиология мышечной и нервной системы. М.—Л.
- Беритов И. С. и Волынский А. 1937. О количестве гликогена в процессе возбуждения и в период абсолютного утомления вырезанной мышцы. Цит. по кн.: Беритов И. С. Общая физиология мышечной и нервной системы. М.—Л., 128.
- Беркович Е. М. 1947. Нейрогуморальные факторы беременности и родов.— Докл. 7-го Всес. съезда физиологов, биохимиков, фармакологов, 323. М.
- Беркович Е. М. 1950. Ацетилхолин плаценты.— Физиол. ж. СССР, 36, 214.
- Беркович Е. М., Говорович Е. А. и Шварц О. Я. 1947. Энергетический и углеводный обмен при различных функциональных состояниях центральной нервной системы.— Труды Ин-та физиол. АН СССР, 4, 491.
- Блинова А. М. и Лобова З. Т. 1936. К вопросу о гуморальных факторах при рефлекторном возбуждении центральной нервной системы.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1, 3, 222.
- Богуславский В. О. 1891. Кривая мышечной усталости у человека под влиянием различных условий. Докт. дисс. СПб.
- Брехман И. И. 1945. Эргографическое исследование сравнительного действия некоторых стимуляторов на мышечную работу человека.— Научные работы курсантов Высшего Военно-Морского мед. училища ВММ акад., 3, 6.

- Брехман И. И. 1946. Эргографическое исследование сравнительного действия некоторых стимуляторов на мышечную работу человека.— Труды Учен. Мед. совета при начальнике МСУ, Мед. Сан. Упр. ВМФ, 5, в. 1, № 17, стр. 40.
- Булыгин И. А. 1961. Гуморальное звено цепных инteroцептивных рефлексов.— Докл. АН БССР, 5, 11, 520.
- Булыгин И. А. 1962. Цепные нейрогуморальные инteroцептивные рефлексy. Матерпалы 1-го съезда Белорусского физиол. об-ва им. И. П. Павлова. Минск, 47.
- Булыгин И. А. и Николаева Е. И. 1956. Мышечная деятельность человека и ее кортикальная регуляция.— Сб. Научн. работ Минского мед. ин-та, 17, 60.
- Бунятян Г. X. 1963. Новые данные о роли гаммааминомасляной кислоты в мозговой ткани. 3-я Всес. конф. по биохимии нервной системы АН Арм. ССР, 133.
- Бурмистрова Т. Д. 1953. Материалы к корковой регуляции функционального состояния нервно-мышечного прибора в норме и после травмы перва. Канд. дисс. Челябинск.
- Быков К. М. и Павлова А. М. 1924. Переживание первных клеток симпатической нервной системы. Сб., посв. 75-летию И. П. Павлова, 413.— Русск. физиол. ж., 7, в. 1—6, 346, 1925.
- Быков К. М. и Рогов А. А., 1928. Вазомоторные условные рефлексy при мышечной работе.— Труды 3-го Всес. съезда физиол., М., 264.
- Быков К. М. и Шевелева В. С. 1947. Возбудимо-тормозная система симпатического ганглия.— Физиол. ж. СССР, 33, 3, 313.
- Быков К. М., Выржиковский С. Н. и Александров И. С. 1926. Влияние мышечной работы на деятельность коры головного мозга у собак.— Труды 2-го Всес. съезда физиол. Л., 312.
- Валидов Н. Г. 1934. К анализу утомления в нервно-мышечном препарате.— Физиол. ж. СССР, 17, 5, 950.
- Валидов Н. Г. 1955. Влияние ЦНС на функциональные свойства периферического нервно-мышечного аппарата.— Труды 8-го съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Киев, 97.
- Валидов Н. Г. 1962. К вопросу о влиянии центральной нервной системы на функциональные свойства нервно-мышечного аппарата. Расширенная научн. конф. по пробл. физиологии, 18.
- Валидов Н. Г. и Александрова П. 1951. К вопросу о физиологической неоднородности волокон скелетной мышцы.— Уч. зап. Казан. Гос. ун-та, 111, кв. 1.
- Валидов Н. Г., Аленичиков В. М., Архипова Н. 1959. Влияние центральной нервной системы на развитие мионеврального блока при утомлении нервно-мышечного препарата одиночными раздражениями.— Там же, 119, кв.1.
- Валидов Н. Г., Колпакова Г. и Добжецкая Ч. 1959. Влияние центральной нервной системы на репаративный потенциал мышцы.— Там же, 119, кв. 1, 133.
- Василевский В. М. и Каган Э. М. 1935. Влияние гипносуггестивных воздействий на функции организма в работе и реституции.— Физиол. ж. СССР, 19, 1, 79.
- Василевский В. М. и Файншмидт О. 1939. О взаимоотношениях физиологических процессов в мышцах теплокровных животных во время работы и утомления.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 8, 1, 73.
- Васильев Л. Л. и Благодатова Е. Г. 1961. Центральные влияния, устраняющие и углубляющие паралич. Изд-во АН СССР.
- Введенский Н. Е. 1884. Телефонические исследования над электрическими явлениями в мышечных и нервных аппаратах.— Труды Об-ва естествоиспыт., 15, 37.

- Введенский Н. Е. 1891. О месте образования тормозящего действия в нервно-мышечном аппарате.— Вестн. естествознания, № 1, 16.
- Введенский Н. Е., 1900. О неутомляемости нерва. СПб.
- Введенский Н. Е. 1901. Возбуждение, торможение и наркоз. СПб.
- Введенский Н. Е. 1906. Возбуждение и торможение в рефлекторном аппарате при стрихнинном отравлении. Работы физиол. лабор. СПб. ун-та, 1 и в кн. Избр. произв., ч. II. Изд. 1951, 683.
- Верещагин Н. К. 1961. Влияние мышечной работы статического характера на некоторые вегетативные рефлексы. Тезисы и реф. докл. 1-го Всес. совещ. по вопросам физиол. вегетат. нервной системы и мозжечка. 21—26 окт. Ереван, 49.
- Верещагин Н. К. и Розенблат В. В. 1952. О влиянии условных раздражителей, связанных с процессами утомления, на показатели статической работы.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 5, 15.
- Верещагин Н. К. и Розенблат В. В. 1962. Влияние брома на процессы утомления и отдыха при статических напряжениях.— Труды Свердл. мед. ин-та, 35, 274.
- Верзилова О. В. и Магницкий А. Н. 1936. Влияние фарадического раздражения мозга на возбудимость мышцы, лишенной первой связи с центрами.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1, 6, 440.
- Верзилова О. В. и Юрман М. Н. 1936. Влияние адекватного раздражения головного мозга на мышцу.— Там же, 1, 51.
- Верзилова О. В., Левитина Г. А. и Магницкий А. Н. 1936. Влияние работы мышц на реципрокное торможение через кровь.— Арх. биол. наук, 41, 1, 79.
- Верзилова О. В., Левитина Г. А. и Магницкий А. Н. 1940. Гуморальные взаимоотношения первой и мышечной системы. В кн.: О механизме первых и гуморальных связей. Под ред. И. П. Разенкова.
- Верзилова-Эрдман О. В. 1956. К вопросу о влиянии центральной нервной системы на функциональное состояние периферической нервной системы и периферическое торможение. Докт. дисс. М.
- Викторов В. и Худорожева А. 1939. К вопросу об экспериментальном гипертиреозе.— Физиол. ж. СССР, 26, 6, 617.
- Владимиров Г. Е., Дмитриев Г. А. и Уринсон А. П. 1933а. Влияние дозированной мышечной работы на молочную кислоту и CO_2 — емкость крови.— Физиол. ж. СССР, 16, 1, 139.
- Владимиров Г. Е., Дмитриев Г. А. и Уринсон А. П. 1933б. Влияние дозированной мышечной работы на молочную кислоту.— Там же, 6, 898.
- Владимиров Г. Е., Савченко Н. С. и Уринсон А. П. 1937. Влияние повторной мышечной работы на газообмен и на сдвиги уровня молочной кислоты в крови у людей.— Там же, 22, 3—4, 305.
- Владимиров Г. Е., Дмитриев Г. А., Некрасов П. А., Савченко Н. С. и Уринсон А. П. 1934. Влияние повторной мышечной работы на молочную кислоту крови и газообмен у людей.— Бюлл. ВИЭМ, в. 2, 20.
- Владимиров Г. Е., Дмитриев Г. А., Савченко Н. С., Некрасов П. А. и Уринсон А. П. 1937. Значение фактора повторной мышечной работы в регуляции обмена у людей.— Арх. биол. наук, 47, в. 3, 87.
- Волкова И. Н. 1955. О роли ацетилхолина в механизме развития торможения в центральной нервной системе. Докт. дисс., Казань.
- Воронцов Д. С. 1937. (См. кн. Беритов И. С. Общая физиология мышечной и нервной системы, т. I. М.—Л., изд. 1947, стр. 214).
- Вул И. М., Коников А. Л. 1941. О субординации периферических приборов.— Физиол. ж. СССР, 30, в. 3.
- Гальберштат С. Е. 1961. Нервная регуляция скелетных мышц.— Труды Ленингр. об-ва естествоиспыт., 72, 1, 180.

- Гальперин С. И. 1949. Материалы о гуморальных механизмах высшей нервной деятельности.— Вестн. Ленингр. ун-та, в. 10, 64.
- Гальперин С. И. 1952. Высшая нервная деятельность и функция подкорковых центров.— Ж. выш. нервн. деят., 2, 2, 244.
- Гальперин Г. В. и Васильева Г. Ф. 1939. Гуморальные механизмы регуляторной функции коры больших полушарий головного мозга. 5-е Совещ. по физиол. пробл., 20. Изд-во АН СССР.
- Гальперин С. И. и Кузьменко Г. И. 1940. Материалы о химической передаче возбуждения при условных рефлексах. 7-е Совещ. по пробл. высшей нервной деят. Тезисы докл., 22. Изд-во АН СССР.
- Гальперин С. И. и Кузьменко Г. И. 1947. Материалы о химической передаче возбуждения при условных рефлексах.— Уч. зап. Ленингр. Гос. пед. ин-та им. Герцена, в. 60, 29.
- Гальперин Л. М., Окунь М. И., Симпсон Э. М. и Сыркина Г. Е. 1935. Некоторые данные о физиологии утомления.— Сб. Физиол. труда, в. 4, 39. Под ред. Арановского.
- Гедеванишвили И. Д. 1956. Нейрогуморальная регуляция функционального состояния соединительной ткани.— Пробл. соврем. физиологии нервно-мышечной системы. Тбилиси, 521.
- Герчикова К. А. 1936. Действие метаболитов мозга на функцию печени.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1, 1, 35.
- Герчикова К. А. 1937. Действие метаболитов мозга на тонус гладкой мускулатуры.— Там же, 4, 3, 250.
- Герчикова К. А. 1938. Биологически активные вещества метаболитов мозга.— Там же, 5, 3, 237.
- Герчикова К. А. 1946. Действие метаболитов мозга на секрецию желудочных желез.— Там же, 21, в. 5, № 5, 44.
- Гершун Г. В. 1930. Влияние симпатической нервной системы на прямую возбудимость мышцы при механическом раздражении.— Русск. физиол. ж., 13, 1, 129.
- Гершун Г. В. 1950. Влияние симпатической нервной системы на прямую возбудимость скелетной мышцы при механическом раздражении.— Физиол. ж. СССР, 13, 6, 667.
- Гзгзян Д. М. 1950. Влияние частичной экстирпации надпочечника на высшую нервную деятельность. Сообщ. 2 (однодневное голодание, кофеин, мышечная работа).— Там же, 36, 3, 263.
- Гилев А. П. 1963. Влияние серотонина и его антагонистов на рецепторы сердца.— Соврем. проблемы фармакологии, 3, М., 247.
- Гинецинский А. Г. 1927. Центральная-регуляция проведения возбуждения в концевом аппарате двигательного нерва.— Русск. физиол. ж., 10, 6, 435.
- Гинецинский А. Г. и Михельсон Н. И. 1937. О гуморальной передаче возбуждения в концевом аппарате соматического, двигательного нерва. 1-е совещание АН СССР по физиол. проблемам. Л., 55.
- Гинецинский А. Г. и Шамарина Н. М. 1938. Гуморальная передача нервного импульса от матери к плоду.— Физиол. ж. СССР, 25, 5, 656.
- Гинецинский А. Г. и Шамарина Н. И. 1942. Тонотормный феномен в денервированной мышце.— Усп. соврем. биол., 15, 3, 283.
- Гинецинский А. Г., Галицкая Н. Л. и Шамарина Н. М. 1948. Выделение ацетилхолина мышечным волокном.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 26, в. 3, № 9, 212.
- Глазов В. А. и Левин М. С. 1935. Влияние химических агентов, введенных в кровь, на возбудимость центробежного нерва. В кн.: Физико-хим. основы нервной деятельности. М., 156.
- Говорович Е. А. 1938. Влияние метаболитов мышц на окислительные процессы мышечной ткани.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 5, 5—6, 498.
- Говорович Е. А. 1948. Влияние метаболитов различных участков мозга на газообмен.— Труды 2-й конф. по непосредственному воздействию на нервные центры. 8—10 янв. 1947. М., 181.

- Гоголашвили Ш. 1941. О количественном распределении ацетилхолина в мышечной ткани.— Сообщ. АН Груз. ССР, 2, № 9.
- Голубцова А. В. и Минаев П. Ф. 1948. О распределении в различных отделах головного мозга вещества, сенсибилизирующего мышцу к ацетилхолину.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 25, в. 4, № 4, 309.
- Гольденберг Е. и Ковалева Г. 1937. Опыт спектрографического исследования некоторых перфузионных жидкостей. В сб.: Опыт исслед. нейро-гумор. связей. Под ред. К. М. Быкова. М., в. 3, 55.
- Гольман С. В. 1935. К физиологии мышечного утомления по данным неврологической клиники.— Тезисы к 15 конгр. физиол. Л.
- Горшкова С. М. и Курцин И. Т. 1937. Гуморальная передача возбуждения в первых центрах. В сб.: Опыт исслед. нейро-гумор. связей, в. 3, 61. Под ред. К. М. Быкова.
- Грапит Р. 1957. Электрофизиологические исследования рецепции. М.
- Гращенко Н. И. 1946. Функциональная асинапсия.— Ж. невропатол. и психиатрии, 15, 1, 53.
- Гращенко Н. И. 1947. Роль синапсов в проведении возбуждения и торможения.— Докл. VII Всес. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 136.
- Гращенко Н. И. 1948а. Современное учение о синапсах в патологии нервной системы.— Ж. невропатол. и психиатрии, 17, 4, 17.
- Гращенко Н. И. 1948б. Межнейронные аппараты связи — синапсы и их роль в физиологии и патологии. Минск.
- Гребенкина М. А. 1952. Влияние некоторых ферментных ядов на функцию симпатического узла. В кн.: Вопр. фармакол. вегетат. нервн. системы. Л., 95.
- Гринберг Г. Ю. 1928а. Действие постоянного тока при утомлении и торможении.— Ж. эксперим. биол., 1, 2, 18.
- Гринберг Г. Ю. 1928б. Влияние мышечной работы на высшую нервную деятельность собаки.— Ж. эксперим. мед., 1, 3, 38.
- Гринштейн А. М. 1946. Пути и центры нервной системы. Медгиз.
- Громаковская М. М. 1944. К вопросу о гуморальном влиянии центральной нервной системы на работоспособность нервно-мышечного аппарата. Реф. работ учреждений Отд. биол. наук АН СССР.
- Громаковская М. М. 1960. Роль серотонина в стимулирующем действии экстрактов мозга на работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата.— Докл. АН СССР, 134, 1, 221.
- Громаковская М. М. 1961. Роль серотонина в действии центральной нервной системы на работоспособность нервно-мышечного аппарата.— Там же, 140, 3, 724.
- Громаковская М. М. 1962. К вопросу о механизме действия серотонина на работоспособность нервно-мышечного аппарата.— Там же, 144, 1, 238.
- Громаковская М. М. 1963. Изменение функционального состояния гемато-энцефалического барьера при облучении малыми дозами лучей рентгена.— Тезисы 2-го совещ. по гисто-гематическим барьерам. М.
- Громаковская М. М. и Дитт Т. Н. 1963. Влияние утомления на проницаемость гемато-энцефалического барьера.— Докл. АН СССР, 150, 5, 1171.
- Громаковская М. М. и Каплан Л. Е. 1941. Биологические свойства крови при введении некоторых вегетотропных веществ в желудочки мозга.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 12, 3—4, 131.
- Громаковская М. М., Кричевская Е. И. и Рапопорт С. Я. 1959. Влияние антигистаминных препаратов на развитие некоторых ранних лучевых нарушений.— Докл. АН СССР, 126, 4, 876.
- Гультияев П. А., Еремينا А. В. и др. 1955. Влияние мышечной работы различной интенсивности на высшую нервную деятельность человека. Тезисы Докл. 8-го съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Киев.

- Гуреев Т. Т. 1931. К вопросу о физиологической активности сыворотки утомленных и находящихся в покое животных.— Труды Укр. психоневрол. ин-та. «Работа и утомление». Под ред. Кудрявцева. Харьков, 70.
- Данько Ю. И. 1959. Влияние мышечной работы и статических усилий на рефлекторную деятельность головного мозга человека. Автореф. докт. дисс. Л.
- Дейль Х. 1938. Ацетилхолин как передатчик действия первых импульсов.— Физiol. ж. СССР, 24, 1, 120.
- Демин Н. Н. 1952. Биохимическая активность ацетилхолина. Докт. дисс. М.
- Дмитриев В. Д. 1941. Выработка условных рефлексов на изменение моторной хронаксии под влиянием раздражения обонятельного рецептора у собак.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 11, в. 3.
- Доброправов С. Н. 1962. Изучение электрической активности мышц и мозга при статических усилиях с применением количественного учета биотоков.— Труды Свердл. мед. ин-та, в. 35, 259.
- Дурмишьян М. Г. 1955. О механизме эффектов афферентных раздражений. М.
- Дяблова П. Е. 1962. Влияние глутамина и гамма-аминомасляной кислоты на процессы возбуждения в центральных синапсах.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 53, 1, 66.
- Егян В. Б. 1961. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на поглощение глюкозы мозгом.— Вопр. биохим., в. 2, 35.
- Еремин А. В. 1955. Изменение пищевых условных рефлексов у собак после мышечной работы в условиях разреженного воздуха. Канд. дисс.
- Ершкович И. Г. и Шевалев В. Е. 1937. Изменение внутриглазного давления под влиянием дозированной мышечной работы у собак.— Вестн. офтальмол., 11, 2, 168.
- Ефимов В. В. 1936. Действие воображаемой физической работы на газообмен и сердечно-сосудистую систему человека.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 2, 1, 55.
- Журавлев И. Н. и Фельдман А. Б. 1927. О влиянии прекращения кровотока на релаксацию утомленной мышцы человека.— Мед.-биол. ж., 3, 129.
- Закусов В. В. 1953. Фармакология нервной системы. М.
- Замостьян В. П. 1962. Локализация утомления при длительной мышечной деятельности.— Материалы конф. по проблеме адаптации, тренировки и др. способов повышения устойчивости организма. Винница, 155.
- Зимкина А. М. 1940. О содержании биологически активных веществ в мозжечке и других отделах головного мозга.— Изв. Ин-та им. Лесгафта, 22.
- Зимкина А. М. 1943. О влиянии раздражения мозжечка на кривую мышечного утомления.— Изв. АН СССР, № 3, ст. 152.
- Зимкина А. М. и Столярская Е. А. 1945. Нервные и гуморальные механизмы влияния мозжечка на моторную хронаксию. Изменение моторной хронаксии под влиянием раздражения мозжечка у децеребрированного животного.— Труды Физиол. ин-та им. И. П. Павлова, 1, 1, 178, 185.
- Иванов-Дятлов Ф. Г. 1954. Изменение функциональной подвижности нервно-мышечных синапсов при травме мозга человека. Научн. работы Ин-та нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко за 25 лет. 1929—1953. М., 165.
- Иванова М. П. 1962. Изменение биопотенциалов мозга человека в связи с физической работой.— Ж. Высш. нерв. деят. им. И. П. Павлова, 12, 2, 202.
- Ильина Л. И. 1940. Влияние питуитрина «Р» на скелетные мышцы.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 10, в. 4, № 10, 247.
- Ильина Л. И. 1944. Действие различных доз питуитрина «Р» на хронаксию мышц.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 18, в. 3, 53.
- Ильюченко Р. Ю. и Назаров Л. А. 1963. К механизму центрального действия серотонина.— Докл. АН СССР, 149, 5, 1217.

- Кабанов А. И. 1953. О центральных влияниях на моторный нейрон.— Уч. зап. Моск. гор. пед. ин-та, 24, 2, 27.
- Кабанов А. И. 1962. Экспериментальное исследование явления парабютического дальнего действия в нервной системе.— Уч. зап. Моск. гор. пед. ин-та им. В. И. Ленина, № 169, 5.
- Кабанов А. И. и Золотайко Г. А. 1956. Изменение функционального состояния двигательного аппарата под влиянием раздражения мозжечка.— Труды Всес. об-ва физиол. и фармакол., 3, 53. М.
- Кабанов А. И. и Богомаз С. П. 1960. Влияние парабютического дальнего действия на протекание рефлекторного сокращения скелетной мышцы.— Научн. докл. Высшей школы. Бюлл. науки, 4, 82.
- Кабанов А. И. и Марнинова К. В. 1961. Об участии мозжечка в осуществлении двигательных актов. 1-е Всес. совещ. по вопр. физиол. вегетат. нервной системы и мозжечка. Тезисы докл. и реф. 21—26 окт. Ереван, 89.
- Каграманов К. М. 1964. О химической природе восходящей активирующей ретикулярной формации.— Труды Ин-та нормальной и патол. физиол. АМН СССР, 7, 47.
- Какушкина Е. А. 1942. Проблема онтогенеза нервной деятельности и перво-гуморальные отношения.— Усп. соврем. биол., 2, 208.
- Какушкина Е. А. и Архипова А. Д. 1940. Содержание ацетилхолинподобных веществ в центральной нервной системе в онтогенезе.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 10, в. 6, № 12, 460.
- Канторович Н. 1926. О влиянии утомления на сочетательный рефлекс. В кн.: Новое в рефлексологии и физиологии нервной системы, 2. Л., 172.
- Каплуи Э. Г. 1953а. Субординационные влияния спинного мозга на рефрактерность периферического двигательного аппарата.— Уч. зап. Моск. гор. пед. ин-та, 24, в. 2, 135.
- Каплуи Э. Г. 1953б. Влияние рефлекторного торможения на хронаксию и абсолютную рефрактерную фазу периферического двигательного аппарата.— Там же, в. 3, 159.
- Кассиль Г. И. 1963. Гемато-энцефалический барьер. М., Изд-во АН СССР.
- Кассиль Г. И., Плотницyna Т. Г. и Ромель Э. Л. 1936. Влияние мышечного утомления на состояние гемато-энцефалического барьера.— Труды Ин-та физиол. НКП, 2, 67.
- Кехлин Б. 1959. Фактор NR (нейрорегенеративный фактор), способствующий регенерации нервов. В кн. Регенерация центральной нервной системы. М., 96.
- Кибяков А. В. 1933. О гуморальном переносе возбуждения с одного нейрона на другой.— Казан. мед. ж., 29, в. 5—6, 457.
- Кибяков А. В. 1937. О гуморальных факторах во взаимодействии между нервом и поперечно-полосатой мышцей.— Докл. 6-го Всес. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Тбилиси, 198.
- Кибяков А. В. 1955. О физиологической роли медиаторов в нервной деятельности. Тезисы докл. 8-го Всес. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Киев, 295.
- Кибяков А. В. 1956. О физиологической роли химических посредников (медиаторов) в нервной деятельности.— Сб. Тезисы докл. совещ. по вопросам роли нейрогумор. и эндокр. факторов в деят. нервной системы в норме и патологии. Л., 44.
- Кибяков А. В. и Зефиров Л. Н. 1954. О роли ацетилхолина в механизмах тонусоподобного сокращения скелетных мышц.— Физиол. ж. СССР, 10, 2, 183.
- Ковалова Г. и Некрасов П. А. 1937. К вопросу о гуморальном посредстве симпатического влияния на скелетную мышцу. Опыт исслед. нейро-гумор. связей. Под ред. К. М. Быкова. 3, 75.
- Комотьяни П. А., Клейн Е. А., Дольдзе Т. В. 1946. О механизме действия ацетилхолина на мышечную ткань.— Биохимия, 2, 3, 253.

- Конопасевич П. А. 1892. Дальнейшие материалы к физиологии мышечной усталости. Докт. дисс. СПб.
- Конради Г. П. 1935. Физиология труда. Л.
- Конради Г. П. и Михельсон М. Я. 1935. Химические факторы нервного возбуждения.— Усп. соврем. биол., 14, 2, 171.
- Косилов В. М. и Фруктов А. Л. 1953. Изменение моторных актов при нарушении баланса между корковыми процессами возбуждения и торможения.— Теория и практика физкультуры, 16, 3, 184.
- Коштоянц Х. С. 1938. О механизме образования химических передатчиков нервного возбуждения.— Докл. АН СССР, 19, 4, 317.
- Коштоянц Х. С. 1944. Анализ путей действия ацетилхолина как химического фактора нервного возбуждения.— Там же, 43, 8, 376.
- Коштоянц Х. С. 1945. Нервное возбуждение и химическая дипампка клеток.— Изв. АН СССР, серия биол., № 2, 170.
- Коштоянц Х. С. 1947. Сравнительные исследования об энзимо-химической природе нервного возбуждения и выводы из них.— Докл. на 7-м Всес. съезде физиол. М., 343.
- Коштоянц Х. С. 1948. Об участии энзиматического «фактора проницаемости» в явлениях нервного возбуждения.— Докл. АН СССР, новая серия, 60, 6, 1105.
- Коштоянц Х. С. 1951. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М.
- Коштоянц Х. С. 1955. О роли реактивных групп белковых тел в явлениях раздражимости и нервной регуляции у позвоночных и беспозвоночных животных.— Труды 8-го съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Киев, 332.
- Коштоянц Х. С. 1957. Об энзимо-химической основе действия блуждающего нерва на сердце.— Физиол. ж. СССР, 47, 7, 651.
- Коштоянц Х. С. 1958. О возможной роли нуклеиновых кислот в передаче нервного раздражения и действия ацетилхолина.— Докл. АН СССР, 120, 4, 926.
- Коштоянц Х. С. 1963. Проблема энзимохимии процессов возбуждения и торможения и эволюция функций нервной системы.— Баховские чтения, 17. Изд-во АН СССР.
- Коштоянц Х. С. и Посконова М. А. 1956. О гуморальной передаче периодического влияния блуждающего нерва на сердце.— Докл. АН СССР, 110, 3, 481.
- Коштоянц Х. С., Смирнов Г. Д. и Ларичева К. 1946. О действии ацетилхолина на ритмические сокращения скелетной мышцы.— Докл. АН СССР, новая серия, 53, 3, 289.
- Крестовников А. Н. 1928а. Влияние шейного симпатического нерва на дыхательный центр.— Медико-биол. ж., 1, 1, 17.
- Крестовников А. Н. 1928б. О влиянии удаления части мозжечка на некоторые свойства поперечнополосатой мускулатуры.— Русск. физиол. ж., 11, 1—2, 43.
- Крестовников А. Н. 1953. Учение о высшей нервной деятельности как естественнонаучная основа теории физического воспитания.— Ж. высш. нервн. деят., 3, 5, 665.
- Крестовников А. Н. и Васильева В. В. 1955. О протекании корковых нервных процессов у спортсменов.— Теория и практика физкультуры, 18, 1, 52.
- Кричевская Е. И. 1938. К вопросу о действии метаболитов различных органов на экскреторную функцию почек. Сообщ. 2-е. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 5, 3, 233.
- Кричевская Е. И. 1961. Влияние ионизирующей радиации на уровень гистамина в тканях и его значение в раннем лучевом поражении гистогематических барьеров. В кн.: Гисто-гематические барьеры. М., Изд-во АН СССР, 48.

- Кудрявцев Н. Н. и Гурьев Т. Т. 1929. Влияние промышленной жидкости из утомленных мышц на сердце и периферические сосуды.— Труды нервной системы. Под ред. Гейманса. Харьков.
- Кудрявцев Ю. Н. 1954. К вопросу о влиянии функционального состояния коры больших полушарий головного мозга на мышечную работоспособность. Канд. дисс. Киев.
- Купалов П. С. и Науменко О. 1935. Сократительная способность и длительность переживания работающей и находящейся в покое поперечнополосатой мышцы. Тезисы сообщ. 15-го Конгр. физиологов. Л.
- Лапидский Д. А. 1941. Вопросы общей физиологии нервной системы, I. Л., 82.
- Левин С. А. и Эголинский Я. А. 1936. Влияние коры мозга на течение энергетических процессов.— Физиол. ж. СССР, 20, 6, 979.
- Левидский В. А. 1926. Проблема утомляемости.— Ж. гигиена труда, 10—11, 3.
- Лехтман Я. Б. 1945. Анализ стартового состояния. Канд. дисс. Л.
- Лешкевич Л. Г. 1954. Изменение содержания сахара, пировиноградной и молочной кислот в крови гребцов после нагрузки, как показатель состояния тренированности.— Укр. биохим. ж., 26, 3, 289.
- Ливанов М. Н. 1938. Изменение вязкости мышц при сочетании пессимума и оптимума.— Физиол. ж. СССР, 25, 3, 236.
- Лишшак К., Эндречи Е. и Виче Е. 1961. Дальнейшие исследования тормозящего вещества, извлеченного из мозга. В кн.: Проблемы эволюции энзимохимии функций и энзимохимии процессов возбуждения. Изд-во АН СССР, 177.
- Логинов А. В. 1938. О физико-химических свойствах и физиологической активности перфузата поперечнополосатой мышцы лягушки.— Физиол. ж. СССР, 25, 6, 795.
- Магницкий А. Н. 1928. Влияние пессимума и утомления на электропроводность мышцы.— Ж. эксперим. мед., 1, 2, 5.
- Магницкий А. Н. 1938. Изменение хронаксии и реобазы нерва и мышцы при пессимуме и оптимуме.— Физиол. ж. СССР, 25, 3, 218.
- Магницкий А. Н. 1940. Гуморальные взаимоотношения нервной и мышечной системы. В сб.: О механизме нервных и гуморальных связей. Под ред. И. П. Разенкова. М.
- Магницкий А. Н. 1948. Значение нервной субординации при мышечной работе и тренировке. В кн.: Субординация в нервной системе и ее значение в физиологии и патологии. М., 219.
- Макарченко А. Ф. 1940. Влияние раздражения двигательной зоны коры головного мозга на содержание сахара в крови, оттекающей от мышцы.— Врачебное дело, в. 7—8, 553.
- Марголин Г., Поляков К., Саввин В., Феддер Г., Чернов В. 1935. К вопросу о способе действия тимус-экстракта на утомленную поперечнополосатую мышцу.— Физиол. ж. СССР, 18, 1, 52.
- Маркова Е. А. 1933. Материалы по изучению влияния мышечной работы на деятельность коры головного мозга.— Там же, 16, 1, 3.
- Маркосян А. А. 1938. О влиянии холина и ацетилхолина на хронаксию двигательной зоны мозговой коры.— Там же, 24, 3, 532.
- Мартынова Е. П. 1951. Материалы к физиологии условных регулятивных рефлексов.— Вопр. эксперим. биол. и мед., 1, 3.
- Маршак М. Е. 1936. О влиянии сторонних раздражителей на непродвольную мышечную работу человека.— Гигиена труда и техн. безопасности, в. 22, 22.
- Межера А. В. 1961. Влияние раздражения мозжечка на работоспособность и кровоснабжение скелетных мышц.— Сб. Научн. трудов Ростов. п/Д. мед. ин-та, кн. 16, 136.
- Метальникова Л. М. 1953. Субординационные влияния продолговатого мозга на рефрактерность периферического двигательного аппарата.— Уч. зап. Моск. гор. пед. ин-та, 24, 2, 145.

- Микрюков С. М. 1953. О гуморальной передаче симпатического эффекта.— Там же, 197.
- Минаев П. Ф. 1946. Влияние аденозинтрифосфата на чувствительность мышцы к холину и ацетилхолину.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 21, 5, 37.
- Михельсон М. Я. 1956. О физиологической роли ацетилхолина в функции центральной нервной системы. Тезисы совещ. по вопросу роли нейрогумор. и эндокр. факторов в деятельности нервной системы в норме и патол. Л., 69.
- Мошков В. Н. и Мухин С. А. 1942. К вопросу о нейрогуморальных сдвигах крови при физическом утомлении.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 13, 3—4, 7.
- Мошковский М. Д. и Медведев Б. А. 1960. К фармакологии симметричных бисчетвертичных производных 9-метил-3, 9-дiazобиндикло-(3,3,1-пиперидо-3-бутана).— Ж. фармакол. и токсикол., 23, 6, 493.
- Надежкин Л. В. 1960. К механизму возникновения одной из форм процесса облегчения в нервно-мышечном препарате лягушки.— Физiol. ж. СССР, 46, 6, 677.
- Нарикашвили С. П. и Церетели А. Н. 1954. Изменение скрытого периода двигательной реакции под влиянием разминки.— Теория и практика физкультуры, 17, 2, 95.
- Нахмансон Д. 1961. Химические и молекулярные силы, регулирующие движение понов. В кн.: Проблемы эволюции функций и энзимологии процессов возбуждения. Изд-во АН СССР, 215.
- Некрасов П. А. и Некрасова Н. В. 1936. Действие сыворотки крови на утомленную мышцу. Сообщ. I.— Физiol. ж. СССР, 21, 4, 518.
- Некрасов П. А. и Некрасова Н. В. 1938. Действие сыворотки крови на утомленную мышцу.— Там же, 25, 1—2, 5.
- Никанорова Р. И. 1961. Ход утомления и восстановления камбаловидной мышцы кролика при перерезке центральной нервной системы на различных уровнях. 19-я итоговая научн. сессия Витеб. Гос. мед. ин-та, 143.
- Нови В. А. 1954а. Влияние аденозинтрифосфорной кислоты на тетаническое сокращение поперечнополосатой мышцы.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 37, 3, 12.
- Нови В. А. 1954б. Влияние длительной статической работы на некоторые проявления высшей нервной деятельности у человека.— Вопр. физиологии. АН Укр. ССР, 8, 42.
- Ольпянская Р. П. 1932. Влияние коры головного мозга на газообмен.— Физиол. ж. СССР, 15, 4, 314.
- Ольпянская Р. П. 1950. Кора головного мозга и газообмен. Изд-во АМН СССР.
- Ольпянская Р. П. и Трубицына Г. А. 1961. Условнорефлекторные изменения дыхательного газообмена, биоэлектрической активности мозга и скелетной мускулатуры.— Докл. АН СССР, 138, 5, 1245.
- Орбели Л. А. 1934. О нервном и гуморальном механизмах регуляции функций.— Ж. Соц. реконструкция и наука, в. 8, 23.
- Осипова О. В. 1962. Значение сигнальных раздражителей для мышечной работоспособности человека. В сб.: Нервная система, в. 3. ЛГУ, 167.
- Павлов И. П. 1947. Полное собрание трудов, т. 4, с. 25.
- Павлов И. П. 1951. Избр. произв. Под ред. Х. С. Коштоянца. М., 343 и 501.
- Палладия А. В. 1935. Исследования по биохимии мышечной тренировки.— Физиол. ж. СССР, 19, 277.
- Палладия А. В., Палладина Л., Персова Е. 1930. Влияние предварительной тренировки на изменения в содержании молочной кислоты в мышцах, вызываемые утомительной работой.— Научн. зап. Укр. биохим. ин-та, 5.

- Перегудова Е. С. 1938. Влияние никотина и ацетилхолина на кривую утомления скелетных мышц.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 5, 5—6, 482.
- Петров Ф. П. 1959. Изменение возбудимости в седалищном нерве при действии постоянного тока на спинной мозг.— Научн. сообщ. Ин-та физиол. АН СССР, 2, 202.
- Приоров Л. С. 1952. О факторах, ограничивающих работоспособность организма при напряженной работе.— Труды Всес. об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов, 1, 96.
- Плещинский Н. И. 1959. Влияние центральной нервной системы на время передачи возбуждения с двигательного нерва на скелетную мышцу.— Уч. зап. Казанск. ун-та, 119, кн. 1, 51.
- Погодаев К. И., Турова Н. Ф. и Савченко З. И. 1961. Белковый и энергетический обмен в головном мозге при утомлении и истощении.— Пятый Междунар. биохим. конгр., 1, М., 468.
- Познанская И. Б. и Ефимов В. В. 1930. Влияние утомления на условнорефлекторную деятельность человека.— Гигиена безопасности и патологии труда, в. 11, 13.
- Поляков К. Л. 1938. Влияние мышечных метаболитов на утомление нервно-мышечного аппарата.— Труды Ин-та физиол. НКП, 3, 369.
- Попова А. Ф. 1940. К анализу субординационной хронаксии. Сообщ. II. Влияние возбуждения и торможения центров на уровень периферической хронаксии.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 10, 5, 323.
- Попов Г. В. 1950. Значение электротонических изменений в нервных центрах для мышечной деятельности.— Физиол. ж. СССР, 36, 3, 312.
- Попов Ф. Г. 1954. К вопросу о путях трофического влияния переднего мозга на мускулатуру конечностей лягушки.— Труды Всес. об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов, 2, 137.
- Пугачев А. Г. 1941. О действии ионов кальция на образование ацетилхолина в центральной нервной системе и в нервных стволах.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 11, в. 3, № 3, 241.
- Путлицева Т. 1949. О взаимоотношениях ацетилхолина и гистамина в связи с проблемой энзиматической природы нервного возбуждения. Канд. дисс. М.
- Рабинович Р. Л. 1953. Влияние утренней физической зарядки на функциональную подвижность центральной нервной системы.— Военно-медиц. ж., 11, 49.
- Раевский В. С., Бабаджанян М. Г. и Костина Е. И. 1941. Условнорефлекторное изменение моторной хронаксии мышц.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 11, в. 5, 486.
- Рапопорт С. Я. и Громаковская М. М. 1960. Влияние нервных и гуморальных факторов на проницаемость гисто-гематических барьеров.— Сб. Гисто-гематические барьеры. Изд-во АН СССР, 29.
- Рапопорт С. Я., Кричевская Е. И. и Зубкова С. Р. 1963. Значение взаимодействия биогенных аминов в механизме защиты гистамином от действия ионизирующей радиации.— Докл. АН СССР, 155, 5, 1198.
- Распопова Н. А. 1938. Об образовании ацетилхолиноподобных веществ в изолированной центральной нервной системе.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 6, 2, 171.
- Распопова Н. А. 1941. Об изменении в содержании ацетилхолина в центральной нервной системе при электротоне.— Там же, 11, 1, 80.
- Рахманкулова Г. М. 1959. Влияние центральной нервной системы на поглощение кислорода скелетной мышцей.— Уч. зап. Казанск. ун-та, 119, кн. 1, 7.
- Резвяков Н. К. 1935. Основные изменения функциональных свойств двигательного нерва в зависимости от влияния центральной нервной системы.— Труды Ивановск. мед. ин-та, 222.
- Риккль А. В. 1930. Влияние мышечной работы на деятельность коры головного мозга.— Физиол. ж. СССР, 13, 2, 287.

- Риккль А. В. 1934. О химической передаче возбуждения в нервных центрах.— Там же, 18, 6, 900.
- Риккль А. В. 1948. Образование биологически активных веществ в центральной нервной системе лягушки.— Там же, 34, 3, 349.
- Рогов А. А. 1929. Выработка сосудистых условных рефлексов и влияние на них мышечной и мозговой работы.— Русск. фпзпол. ж., 12, 6, 509.
- Розенблат В. В. 1951. О возможности получения феномена Сеченова условнорефлекторным путем при статической работе.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 31, в. 6, № 6, 405.
- Розенблат В. В. 1961. Проблема утомления. М.
- Розин М. А. 1951а. Фармакологическое исследование днабазола.— Ж. фармакол. и токсикол., 14, 1, 21.
- Розин М. А. 1951б. Стимулирующее влияние днабазола на работоспособность здоровых людей и при некоторых заболеваниях нервной системы.— Там же, 3, 27.
- Росин Я. А. 1934. О взаимоотношениях между симпатической и парасимпатической нервной системой.— Труды Ин-та фпзпол. НКП, 1, 9 и 59.
- Росин Я. А. 1961. Нейрогуморальная регуляция и гемато-энцефалический барьер. Изд-во АН СССР.
- Росин Я. А. и Багиров А. И. 1934. Влияние центральной нервной системы на возбудимость скелетной мускулатуры.— Труды Ин-та фпзпол. НКП, 1, 49.
- Росин Я. А. и Кричевская Е. И. 1947. Роль метаболитов мозга в нейрогуморальной регуляции.— Там же, 4, 131.
- Росин Я. А. и Скулов Д. К. 1936. Влияние вегетативной нервной системы на работоспособность и утомляемость скелетных мышц.— Там же, 2, 416.
- Ройтбак А. И. и Дедабришвилл И. М. 1959. О механизме «активного отдыха» (феномена Сеченова).— Докл. АН СССР, 124, 4, 957.
- Русин В. Я. 1960. Сопоставление некоторых физиологических сдвигов в организме животных при адаптации к мышечной работе и при лекарственном повышении их устойчивости.— Фпзпол. ж. СССР, 46, 7, 870.
- Рябинновская А. М. и Громова Е. А. 1940. Материалы к вопросу об ацетилхолине в онтогенезе млекопитающих.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 9, в. 2—3, № 2—3, 119.
- Савченко Н. С. 1942. Условнорефлекторные сдвиги в энергетическом обмене у животных и человека.— Труды Сессии, посв. памяти И. П. Павлова (27—28 сент. 1942 г.). Л., 57.
- Сальников Е. Т. 1946. Влияние метаболитов скелетных мышц на рефлекторную возбудимость.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 22, в. 5, № 11, 54.
- Самойлов А. Ф. 1925. О переходе возбуждения с двигательного нерва на мышцу. Сб., посв. 75-летию И. П. Павлова, 75.
- Сопрохин М. И. 1961. О роли симпатической нервной системы и мозжечка в регуляции мышечной деятельности. 1-е Всес. совещ. по вопр. физиологии вегетат. нервной системы и мозжечка. Тезисы и рефер. докл. 21—26 окт. Ереван, 146.
- Селянинова А. М. 1939. Влияние метаболитов покоящихся и работающих мышц на сердце.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 8, 4, 309.
- Сенкевич И. В. 1953. О взаимоотношении между хромаффинной тканью и симпатической иннервацией некоторых внутренних органов. Канд. дисс. Казань.
- Сент-Джордьн А. 1947. О мышечной деятельности. М.
- Сенюк Т. В. 1960. Влияние изменений функционального состояния центральной нервной системы на хронаксию нервно-мышечного аппарата.— Изв. АН БССР, серия биол., 1, 85.
- Серебрянников С. С. 1926. Влияние умственного труда на утомляемость мышц.— Иркутск. мед. ж., 4, 5—6, 83.

- Серков Ф. Н. 1947. К вопросу о механизме перехода возбуждения с нерва на мышцу.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 23, в. 1, № 1, 32.
- Сесюнин П. А. 1938. Биологические свойства метаболитов центральной нервной системы позвоночных животных.— Там же, в. 5, № 5—6, 494.
- Сеченов И. М. 1903. К вопросу о влиянии раздражения чувствующих нервов на мышечную работу человека. Избр. труды. Изд. 1935 г., 152.
- Синицын Н. П. 1935. Гуморальная передача симпатического эффекта скелетной мышцы.— Физиол. ж. СССР, 19, 5, 1062.
- Синицын Н. П. 1941. Гуморальная передача возбудителя сократительного эффекта скелетной мышцы лягушки.— Там же, 30, 3, 374.
- Синицын Н. П. 1943. Медиация некоторых афферентных систем изолированной головы собаки.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 16, в. 3, № 9, 26.
- Славудский Я. Л. 1954. Субординационные изменения лабильности нервно-мышечных синапсов у человека. Научн. работы Ин-та нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко за 25 лет. М., 151.
- Слоנים А. Д. 1953. Материалы к рефлекторной теории утомления. Научн. Конф. по вопр. физиол. труда. Л., 7.
- Смирнов К. М. 1952. Физиологическая характеристика предстартового состояния.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 34, в. 4, № 10, 26.
- Святикова М. И. 1962. К вопросу о влиянии центральной нервной системы на пессимум миопеврального аппарата. Проблемы лабильности, парабоза и торможения. Л., 203.
- Сологуб Е. Б. 1960. Изменение электроэнцефалограммы человека под влиянием мышечной работы.— Физиол. ж. СССР, 46, 7, 786.
- Соллертинская Т. Н. 1956. Изменение условнорефлекторной деятельности у кроликов после экстирпации верхних шейных симпатических узлов.— Докл. АН СССР, 3, 6, 1392.
- Сопин В. Р. 1938. Афферентные функции дорзальных корешков спинного мозга.— Изв. Ин-та им. Лесгафта, 21, 1—2, 319.
- Стеклова Р. П. 1962. Динамика изменений электроэнцефалограммы и электрокардиограммы в процессе работы большой по объему и интенсивности. Материалы 7-й научн. конф. по вопр. морфол., физиол., биохим. мышечной деятельности. Тарту, 273.
- Стопаненко Б. Н., Минаев П. Ф. и Силаева Е. А. 1948. Действие фосфорилированных углеводов на ацетилхолиновую контрактуру мышцы.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 25, в. 3, № 3, 188.
- Степанов А. С. и Бурлаков М. Л. 1961. Электрофизиологические исследования утомления при мышечной работе.— Физиол. ж. СССР, 47, 6, 735.
- Страх Н. С. 1941. Влияние частичного удаления мозжечка на работоспособность нервно-мышечного аппарата.— Там же, 30, 4, 523.
- Стрельцов В. В. 1931. К вопросу о влиянии симпатической нервной системы на центральную нервную систему.— Арх. биол. наук, 31, 2—3, 263.
- Строганова В. В. 1930. Метод условных рефлексов в приложении к вопросам физиологии труда.— Там же, 30, 2, 1.
- Тапп С. А. 1963. О влиянии пессимального торможения на восстановление сократительной способности скелетной мышцы у крыс разного возраста. В сб. Головной мозг и регуляция функций. Киев, АН УССР, 72.
- Тетяева М. Б. 1938. О влиянии симпатических нервных волокон на выход из изолированной мышцы лягушки физиологически активных веществ.— Изв. Ин-та им. Лесгафта, 21, 1—2, 283 и 301.
- Титов А. Б. 1955. Влияние сигнала мышечной работы на некоторые стороны обмена веществ в покоящихся мышцах.— Вест. Ленингр. ун-та, 4, 53.
- Тонких А. В. 1927. Участие симпатической нервной системы в сеченовском торможении.— Физиол. ж. СССР, 10, 1—2, 85.
- Трахтенберг И. М. и Савицкий И. В. 1955. К анализу взаимоотношений утомления и восстановления при мышечной работе. Тезисы докл. 8-го съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Киев, 606.

- Турпаев Т. М. 1955. Значение тиоловых групп в осуществлении действия ацетилхолина.— Биохимия, 20, 4, 456.
- Турпаев Т. М. и Нистратова С. Н. 1957. Влияние ацетилхолина на реактивность тканевых сульфгидрильных групп. Тезисы докл. научн. конф. «Тиоловые соединения в медицине». Киев, Госмед. изд. УССР, 87.
- Турпаев Т. М. и Нистратова С. Н. 1959. О взаимодействии ацетилхолина с холинорецепторами в тканевом гомогенате.— Биохимия, 24, 1, 171.
- Утевский А. М. 1938. Пути включения адреналина и симпатиков в биохимическую динамику клеток.— Усп. соврем. биол., 9, 203.
- Утевский А. М. 1939. Биохимия адреналина. Харьков.
- Утевский А. М. 1944. Продукты окисления адреналина и строение симпатиков.— Усп. соврем. биол., 18, 145.
- Утевский А. М. 1947. Об обмене адреналина и генез симпатиков. Докл. 7-го съезда физиол. М., 354.
- Утевский А. М. 1956. О функциональном значении адреналина и адреналиноподобных веществ для нервной «медиадии» и нервной трофики. Сб. Реф. совещ. по вопр. нейрогумор. и эндокринол. факторов в деят. нервной системы в норме и патол. Л., 87.
- Утевский А. М. и Осипская В. О. 1963. Об обмене и функции катехоламинов в головном мозгу животных. Третья Всес. конф. по биохимии нервной системы. Изд. АН Арм. ССР, 495.
- Уфлянд Ю. М. и Латманцова Л. В. 1931. Влияние работы на хроматическую функцию нервно-мышечного аппарата человека.— Труды Ленингр. ин-та профзаболеваний, 5, 33.
- Уфлянд Ю. М. и Вул И. М. 1935. Об изменении сенсорной хроматической функции при работе. В кн.: Физико-хим. основы нервной деят. Л., 168.
- Ухтомский А. А. 1927. Физиология двигательного аппарата. Л.
- Ухтомский А. А. 1934. Современное состояние проблемы утомления. Тезисы докл. 5-го Всес. съезда физиол. М.
- Ухтомский А. А. 1938. О нервно-гуморальных соотношениях.— Физиол. ж. СССР, 25, 6, 1, 767.
- Ухтомский А. А. 1945. Собр. соч., 4, 5.
- Ухтомский А. А. 1951. О нервных и гуморальных соотношениях. Собр. соч., 2.
- Файтельберг Р. О. 1948. Функциональное состояние желудка при субкорткальном введении метаболитов мозга.— Труды 2-й конф. по непосредственному воздействию на первые центры. 9—10 января 1947 г. Изд. АМН СССР, 53.
- Федоров И. И. 1941. О центральном управлении обменом веществ (углеводный обмен и окислительно-восстановительные процессы). Эксперим. исследования. М.
- Филатов В. П. и Барг Ц. М. 1948. К вопросу о выработке биогенных стимуляторов при мышечной работе.— Уч. зап. Ин-та глазных болезней им. В. П. Филатова, 3, 5.
- Филатов В. П., Бушмич Н. Г., Кашик М. Э. 1948. Влияние биогенных стимуляторов на функции нормальных глаз.— Проблемы физиол. оптики, в. 6, 238.
- Филатов В. П., Ершкович Н. Г. и Шевалев В. Е. 1937. Экспериментальные исследования по вопросу о влиянии мышечной работы на внутриглазное давление.— Вести. офтальмол., 11, 2, 161.
- Филиппова А. Г., 1955. Сердечная деятельность и условные двигательные рефлексы при тяжелых физических нагрузках у собак. Тезисы докл. 8-го Всес. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Киев, 639.
- Филиппова А. Г. 1963. Изменение двигательных пищевых (пищедобывательных) условных рефлексов у собак под влиянием динамической нагрузки.— Укр. физиол. ж., 9, 4, 450.

- Фольборт Г. В. 1941. Физиологическая картина процессов истощения и восстановления органов. В кн.: Физиол. процессов истощения и восстановления. Харьков.
- Фольборт Г. В. 1952. Система чередования утомления и отдыха как физиологическая основа тренировки.— Сб. Врачебный контроль, в процессе спорт. совершенствования, 61.
- Фольборт Г. В. 1954. Утомление и борьба с ним.— Наука и жизнь, 7, 33.
- Фольборт Г. В. 1955. Принципиально новое в изучении процессов утомления и восстановления. Тезисы докл. 2-й научн. конф. по вопр. физиологии труда. Киев, 16.
- Фольборт Г. В. и Зольникова Н. К. 1946. Локализация процессов истощения в рефлекторной дуге при длительной деятельности.— Врачебное дело, № 1—2.
- Хамов К. Ф. 1941. О действии ионов калия на образование ацетилхолина в центральной нервной системе и нервных стволах.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 11, в. 1, № 1, 77.
- Ханне Н., Кростев К., Илиев И. 1954. К физиологии тормозного процесса.— Физиол. ж. СССР, 40, 5, 579.
- Харисова А. Т. 1959. Влияние центральной нервной системы на скорость проведения возбуждения в нерве.— Уч. зап. Казан. Гос. ун-та, 119, кн. 1, 176.
- Харченко Н. С. 1933. Влияние гормонов на работоспособность и возбудимость мышц.— Физиол. ж. СССР, 16, 5, 796.
- Хволос Г. Я. 1934. Действие ионов калия и кальция на вегетативные центры.— Труды Ин-та физиол. НКП, 1, 26.
- Хиден Х. 1963. Функциональная морфология клетки. Нейроп. М., ИЛ, 185.
- Холден Дж. С. и Пристли Дж. Г. 1937. Дыхание. М.—Л., Биомедгиз.
- Цойтлин С. М. и Базарова Е. В. 1936. Биологическая активность спинно-мозговой жидкости и крови при болевом раздражении.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 2, 193.
- Цейтлин С. М. и Базарова Е. В. 1937. Биологическая активность спинно-мозговой жидкости и крови при раздражении центрального конца блуждающего нерва.— Там же, 3, 59.
- Цейтлин С. М. и Воскобойникова Б. А. 1937. Биологическая активность спинно-мозговой жидкости и крови при так называемом эмоциональном возбуждении центральной нервной системы.— Там же, 4, 75 и 79.
- Чернов Г. А. 1959. Содержание серотонина в крови обезьян.— Там же, 47, № 8, 59.
- Чернов Г. А. 1960. Серотонин. Медц. радиол., 6, 75.
- Черняк И. Н. 1955. Влияние мышечной работы различной интенсивности на высшую нервную деятельность. Канд. дисс. Л.
- Шабунин Р. А. 1963. О наличии парабютических тормозных фаз в деятельности сосудодвигательного центра во время статического мышечного напряжения. Вопр. патологии и физиологии сердечно-сосуд. системы, 154.
- Шароватова О. Ф. 1936. К вопросу о гуморальном механизме коркового возбуждения.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1, 3, 216.
- Шатенштейн Д. И. 1939. Регуляция физиологических процессов при работе. М., Медгиз.
- Шатенштейн Д. И. и Иорданская Е. Н. 1955. К физиологии двигательного анализатора человека.— Физиол. ж. СССР, 41, 1, 35.
- Шевелева В. С. 1941. Механизм передачи возбуждения в верхнем шейном симпатическом ганглии. Докт. дисс.
- Шевелева В. С. 1945. Опыты на одиночном преганглионарном симпатическом волокне теплокровного.— Физиол. ж. СССР, 31, в. 3—4, 171 и 157.
- Шевелева В. С. 1955. Электрофизиологический анализ межнейронной синаптической передачи нервных импульсов.— Докл. АН СССР, новая серия, 101, 6, 1147.

- Шевелева В. С. 1956. Соотношение электрических и гуморальных факторов при межнейронной синаптической передаче нервных импульсов.— Изв. АН СССР, серия биол., № 2, 94.
- Шейхон Ф. Д. 1947. Влияние аденозинтрифосфорной кислоты на тетаническое сокращение скелетной мышцы лягушки.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 23, в. 6, № 6, 422.
- Шерман Л. Г. 1934. Влияние умственной работы на хропаксию.— Труды Ленингр. ин-та по изучению профзаболеваний, 7, 186.
- Шерригтон Ч. 1935. Рефлекторная деятельность спинного мозга. М., Биомедгиз.
- Шошенко К. А. 1961. Утомление у голубей и кур после перерезки передних и боковых частей спинного мозга.— Физiol. ж. СССР, 47, 2, 247.
- Штерн Л. С. 1936а. Мозг как гуморальный фактор в регуляции функций организма.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 11, 6, 424.
- Штерн Л. С. 1936б. Гемато-энцефалический барьер.— Труды Ин-та физиол. НКП, 2, 12.
- Штерн Л. С. 1937. Роль метаболитов и роль гисто-гематических барьеров в регуляции функций организма.— Казан. мед. ж., 4, 390.
- Штерн Л. С. 1947. Непосредственная питательная среда органов и тканей и регулирующие ее факторы.— Труды Ин-та физиол. АН СССР, 4, 7.
- Штерн Л. С. 1956. Роль гисто-гематических барьеров в нейрогуморальной регуляции и координации функций животного организма в свете взаимодействия и взаимосвязи между организмом и окружающей его средой. Проблемы соврем. физиол. нервной и мышечной систем. Сб. посв. 70-летию акад. И. С. Бериташвили. Тбилиси, 565.
- Штерн Л. С. 1958. Современное состояние вопроса о гемато-энцефалическом барьере.— Усп. соврем. биол., 45, в. 3, 328.
- Эпштейн С. Ф. 1953. Влияние возбуждения центральной нервной системы на обмен веществ в мышцах.— Укр. биохим. ж., 25, 3, 247.
- Экклс Дж. 1959. Физиология нервных клеток. Под ред. С. М. Свєрдлова. М.
- Юденяч Н. А. 1955. О природе проведения возбуждения с нерва на скелетную мышцу. Сб. докл. 8-го съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Киев, 708.
- Яковлев Н. Н. 1954. Кортикальная регуляция обмена веществ при мышечной деятельности. В сб.: Вопросы биохимии мышц. Киев, Изд. АН УССР, 29.
- Яковлев Н. Н. 1955. Зависимость углеводно-фосфорного обмена в работающих мышцах от состояния центральной нервной системы.— Укр. биохим. ж., 27, 4, 444.
- Яковлев Н. Н. 1956. Динамика лабильных фосфорных соединений в головном мозгу при мышечной деятельности.— Вопр. мед. химии, 2, 2, 140.
- Яковлев Н. Н. и Ямпольская Л. И. 1952. Влияние экспериментальной тренировки на некоторые биохимические показатели головного мозга животных.— Укр. биохим. ж., 24, 4, 410.
- Acher L., Scheinfinkel N. 1929. Studien über antagonistische Nerven. Fortgesetzte Untersuchungen über die zeitlichen Erregungsverhältnisse unter dem Einfluss von sympathischen und parasymphatischen Giften.— Z. Biol., 88, 540.
- Akira Inouye, Masachi Tukuya, Kazumichi Tsuchiya, Toshiaki Tsujioka. 1960. Studies on the effects of gamma-aminobutyric acid on the isolated guinea pig ileum.— Japan. J. Physiol., 10, 2, 167.
- Alksne J. 1959. The passage of colloidal particles across the dermal capillary wall under the influence of histamine.— Quart. J. Exptl. Physiol., 44, 1, 51.

- Amin A., Grawford B., Gaddum J. 1954. The distribution of substance «P» and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog.— *J. Physiol.*, 126, 3, 596.
- Angelucci L. 1956. Experiments with perfused frog's spinal cord.— *Brit. J. Pharmacol.*, 11, 2, 161.
- Anrep G., Borsoum G. 1935. Appearance of histamine in the venous blood during muscular contraction.— *J. Physiol.*, 85, 1—4, 409.
- Asano M., Noro T., Kuriaki K. 1960. Inhibitory action of gamma-aminobutyrylcholine.— *Nature*, 185, 4716, 848.
- Augustinsson K., Nachmanson D. 1949. Studies on cholinesterase VI. Kinetics of the inhibition of acetylcholinesterase.— *J. Biol. Chem.*, 179, 543.
- Bacq Z. 1936 [См. Бакк З. М.]
- Baglioni S. 1907. *Zur Analyse der Reflex-Funktion*. Berlin.
- Bauman R., Sieke L., Demichow W. 1960. Electroencephalographischer nachweis einer humorale Übertragung nervaler Wirkstoffe auf Transplantatgehirne nach elektrokortikalen Reizungen der Trägartiere.— *Acta biol. und med. germanica*, 5, 5, 504.
- Baust W., Niemczyk H. 1963. Studies on the adrenaline — sensitive component of the mesencephalic reticular formation.— *J. Neurophysiol.*, 26, 5, 692.
- Bazemore A., Florey E. Elliott K. 1956. Isolation of factor I.— *Rev. canad. biol.*, 15, 3, 236.
- Bhattacharya B., Feldberg W., Vogt W. 1957. Some properties of the substance in human cerebrospinal fluid sensitizing the frog rectus muscle to acetylcholine.— *J. Physiol.*, 137, 3, 460.
- Becker R., Aird R. 1955. Mechanism influencing the permeability of the blood-brain barrier.— *Cellul. and comparat. Physiol.*, 46, 1, 127.
- Beleslin D., Varagie V. 1960. The effect of substance «P» on the responses of the isolated guinea-pig ileum to acetylcholine, nicotine, histamine and 5-hydroxytryptamine.— *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 126, 3—4, 321.
- Benetato G., Munteanu N. 1936. Contribution a l'etude de la transmission chimique de l'influx nerveux au niveau des synapses centraux.— *Compt. rend. Soc. biol.*, 122, 24, 1128.
- Benetato G., Vasilescu V., Miulesku V., Grosu L., Stefahescu E., Bubulanu E. 1958. Etude de certains facteurs humoraux de l'activité des centres encéphaliques grace à la méthode de la perfusion artificielle de la tête et du cerveau isolés.— *J. physiol.*, 50, 5, 889.
- Berkinshaw-Smith E., Morgan R., Wright P. 1962. Permeability response of cerebral and cutaneous blood vessels to vasoactive agents.— *Nature*, 196, 4850, 173.
- Bertler A. 1961. Occurrence and localization of catecholamines in the human brain.— *Acta physiol. scand.*, 51, 2—3, 97.
- Bertler A., Carlson A., Rosengren E. 1956. Release by reserpine of catecholamines from rabbits hearts.— *Naturwissenschaften*, 43, 521.
- Bertler A., Hillarp N., Rosengren E. 1961. Effect of reserpine on the storage of new-formed catecholamines in the adrenal medulla.— *Acta physiol. Scand.*, 52, 1, 44.
- Bertler A., Rosengren E. 1959. Occurrence and distribution of catecholamines in brain.— *Acta physiol. scand.*, 47, 4, 350.
- Born G., Ingram G., Stacey R. 1958. The relationship between 5-hydroxytryptamine and adenosine triphosphate in blood platelets.— *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, 13, 1, 162.
- Born G., Bricknell J. 1959. Absorption of 5-hydroxytryptamine by platelets.— *J. Physiol.*, 145, 1, 8—9 P.
- Brandon K., Boyd H. 1961. Release of noradrenaline from the spleen of the cat by acetylcholine.— *Nature*, 192, 4805, 880.
- Bremer Fr. 1931. Contribution à l'etude du phénomène de l'inhibition centrale.— *Compt. rend. Soc. Biol.*, 106, 465.

- Bremer Fr. 1931. Recherche sur les processus d'excitation et d'inhibition centrale.—Ann. Physiol., 7, 1, 176.
- Brink F., Bronk D., Larrabee M. 1946. Chemical excitation of nerve.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 47, 457.
- Brinkmann R., Ruiter M. 1924. Die humorale Übertragung der Skelettmuskelreizung eines ersten, auf den Darm eines zweiten Frosches.—Pflüger's. Arch., 204, 766.
- Brockman I., Sherman L., Burson J. 1957. Multiple nature of inhibitory factor (Factor I) from brain.—Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 94, 3, 450.
- Brodie B., Shore P. 1957. A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 66, 3, 631.
- Brown G. 1937. Transmission at nerve endings by acetylcholine.—Physiol. Rev., 17, 4, 485.
- Brown G., Feldberg W. 1936. The acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion.—J. Physiol., 86, 3, 290; 88, 3, 265.
- Bülbring E., Bürn J. 1942. An action of adrenaline on transmission in sympathetic ganglia which may play a part in shock.—J. Physiol., 101, 2, 289.
- Bülbring E., Lim R. 1958. The effect of intraluminal application of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan on peristalsis; the local production of 5-HT and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity.—J. Physiol., 140, 3, 381.
- Burgen A., Macintosh F. 1955. The physiological significance of acetylcholine.—In Neurochemistry. Quastel. and oth., p. 311.
- Burn J., Rand M. 1957. Reserpine and noradrenaline in artery walls.—Lancet, 273, 1097.
- Burn J., Rand M. 1960. The relation of circulating noradrenaline to the effect of sympathetic stimulation.—J. Physiol., 150, 2, 295.
- Bykow K., Alexeyew-Berkmann I. [Быков К., Алексеев-Беркман И.] 1930. Ausbildung bedingter Reflexe auf Harnausscheidung.—Pflüger's. Arch., 224, 6, 710.
- Bykow K., Alexeyew-Berkmann I. [Быков К., Алексеев-Беркман И.] 1931. Die Ausbildung bedingter Reflexe auf Harnausscheidung.—Pflüger's. Arch., 227, 3, 301.
- Cannon W., Bacq Z. 1931. Hormone produced by sympathetic natives on smooth muscle.—Amer. J. Physiol., 96, 2, 392.
- Cannon W., Rosenbluth A. 1937. Autonomic neuroeffector systems. N. Y.
- Chang, Hsi-Chun, Kuo-Fan. 1938. Humoral transmission of nerve impulses at central synapses.—Chinese J. Physiol., 13, 1, 13.
- Chauchard A. et B., et Chanchard P. 1935. Contribution a l'étude de la subordination nerveuse. Probl. biol. et méd. Sb., posv. tridcatiljetnu naučnoj i pedagog. dejatel'nosti zasl. dejt. nauki L. S. Štern, 50.
- Chevillard L., Laury M. 1963. Role catécholamines dans la reponse vasodilatatrice périphérique aus dérivés de l'acide nicotinique. Tachiphylaxie et effet compensateur.—C. r. Acad. sci., 256, 3, 811.
- Chute A., Feldberg W., Smith W. 1940. Liberation of acetylcholine from the perfused cats brain.—Quart. J. Exptl Physiol. and Med. Sci., 30, 1, 65.
- Cicardo V. 1939. Action comparative du potassium et de l'acetylcholine sur les muscles des batraciens.—Compt. rend. Soc. biol., 132, 505.
- Cooke B., Hurst E., Swan Ch. 1952. Routes of entry into the nervous system of viruses introduced into the bloodstream.—Physiol. Rev., 32, Suppl., 1, 68.
- Capelman S. 1961. Le travail et la fatigue neuro-endocrinienne dans la lumière de l'homeostasie.—Arch-malad. profess., 22, 8—9, 468.

- Cordeau J., Moreau A., Beaulnes A., Laurin C. 1963. E. E. G. and behavioral changes following microinjections of acetylcholine and adrenaline in the brain stem of cats.—*Arch. Ital. Biol.*, 101, 1, 30.
- Corteggiani E., Cantrelet J., Kaswin A. et Mentzer. C. 1936. Sur l'existence d'un complexe liberant l'acetylcholine dans les centres nerveux sous l'influence de la chaleur dans divers organes de vertébrés.—*Compt. rend. Soc. biol.*, 123, 31, 667.
- Cosselin R., Moore K., Milton A. 1962. Physiological control of molluscan Cilia by 5-hydroxytryptamine.—*J. Gen. Physiol.*, 46, 2, 277.
- Costa E., Aprison M. 1958. Distribution of intracarotidly injected serotonin in the brain.—*Amer. J. Physiol.*, 192, 1, 95.
- Coupland R. 1959. The catecholamine content of the adrenal medulla of the rat following reserpine-induced depletion.—*J. Endocrinol.*, 18, 2, 154.
- Couteaux R. 1958. Morphological and cytochemical observation on the post-synaptic membrane of motor end-plates and ganglionic synapses.—*Exptl. Cell. Res.*, Suppl. 5.
- Curtis D., Davis R. 1961. A central action of the 5-hydroxytryptamine and noradrenaline.—*Nature*, 192, 4807, 1083.
- Curtis D., Eccles J., Eccles R. 1957. Pharmacological studies on spinal reflexes.—*J. Physiol.*, 136, 2, 420.
- Curtis D., Koizumi K. 1961. Chemical transmitter substances in brain stem of cat.—*J. Neurophysiol.*, 24, 1, 80.
- Dale H. 1935. Reizübertragung durch chemische Mittel in periferen Nervensystem. Urban u. Schwarzenberg.
- Dale H., Feldberg W. 1933. The chemical transmitter of effects of the castric vagus.—*J. Physiol.*, 80, 1, 16.
- Dale H., Feldberg W., Vogt M. 1936. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings.—*J. Physiol.*, 86, 3, 353.
- Davison A., Lissin A., Parkes M. 1957. The antagonism of reserpine hypotermia by Iproniazid.—*Experientia*, 13, 8, 329.
- Del Castillo J., Katz B. 1954. The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings.—*J. Physiol.*, 124, 4, 553.
- Del Castillo J., Katz B. 1955. On the localization of acetylcholine receptors.—*J. Physiol.*, 128, 1, 157.
- De Marjo Domenico. 1959. Influence of adrenalectomy and hypophysectomy on cerebral serotonin.—*Science*, 129, 32, 1678.
- De Robertis E., Bennett H. 1955. Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm.—*J. Biophys., Biochem. Cytol.*, 1, 1, 47.
- De Robertis E., Salganicoff L., Rodriguez G., de Lores Arnaiz. 1963. Acetylcholine and cholinacetylase content of synaptic vesicles.—*Science*, 140, 3564, 300.
- Dikshit B. 1934. Action of acetylcholine on the brain and its occurrence therein.—*J. Physiol.*, 80, 409.
- Dikshit B. 1938. Acetylcholine formation in tissues.—*Quart. J. Exptl. Physiol.*, 28, 243.
- Douglas W., Ritchie J. 1957. On excitation of non-medulated afferent fibres in the vagus and aortic nerves by pharmacological agents.—*J. Physiol.*, 138, 1, 31.
- Eber O., Lembeck F. 1956. Über den enzymatischen Abbau der Substanz «P».—*Arch. exptl. Pathol. und Pharmakol.*, 229, 2, 139.
- Eccles J. 1935a. The action potential of the superior cervical ganglion.—*J. Physiol.*, 85, 2, 179.
- Eccles J. 1935b. Slow potential waves in the superior cervical ganglion.—*J. Physiol.*, 85, 6, 464.
- Eccles J. 1953. The neurophysiological basis of mind. In: *The principles of neurophysiology*. Oxford, Clarendon Press.

- Eccles J., Magladery J. 1936. Synaptic and neuromuscular transmission.—*Ergebn. Physiol.*, 38, 3, 339.
- Eccles H., Sherrington G. 1931. Studies on the flexor reflex.—*Proc. Roy. Soc.*, 107, 512.
- Elliott K. 1963. Release of histamine from spleen by kidney extract, reserpine and compound 48—80.—*J. Physiol.*, 165, 1, 83.
- Elliott K., Florey E. 1956. Studies on factor I.—*Rev. canad. biol.*, 15, 3, 248.
- Elliott K., Henderson N. 1951. Factors affecting Acetylcholine found in excised rat-brain.—*Amer. J. Physiol.*, 165, 2, 365.
- Elliott K., Jasper H. 1959. Gamma-aminobutyric acid.—*Physiol. Rev.*, 39, 2, 383.
- Elliot T. 1905. The action of adrenalin.—*J. Physiol.*, 32, 3, 401.
- Embden G., Jost H. 1927. Über chemische und kolloid-chemische Veränderungen bei der Muskelermüdung und ihren biologischen Zusammenhang.—*Hoppe-Seyler's Z. Physiol., Chem.*, 165, 5, 224.
- Emmelin N., MacIntosh F. 1956. The release of acetylcholine from perfused sympathetic ganglia and skeletal muscles.—*J. Physiol.*, 131, 4, 477.
- Erspamer V. 1954. Pharmacology of indolealkyl-amines.—*Pharmacol. Rev.*, 6, 425.
- Erspamer V. 1956. Observation on the 5-hydroxytryptamine (enteramine) release caused by reserpine in the rat.—*Experientia*, 12, 2, 68.
- Erspamer V., Azero B. 1952. Pharmacological action of synthetic 5-hydroxytryptamine (serotonin, trombocytin).—*Nature*, 169, 4306, 800.
- Euler U. 1946. A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relations to adrenaline and nor-adrenaline.—*Acta physiol. scand.*, 12, 1, 73.
- Euler U. 1957. *Metabolism of the Nervensystem.*, p. 543. Pergamon Press. London — N. Y. — Paris — Los-Angeles.
- Euler U. 1961. Occurrence and distribution of catecholamines in the fish brain.—*Acta physiol. scand.*, 52, 1, 62.
- Euler U., Gaddum J. 1931. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts.—*J. Physiol.*, 72, 1, 74.
- Euler U., Lishajko F. 1961. Effect of reserpine on the release of catecholamines from isolated nerve and chromaffin cells granules.—*Acta physiol. scand.*, 52, 2, 1437.
- Euler U., Purkhold A. 1951. Effect of sympathetic denervation on the noradrenaline and adrenaline content of the spleenkidney and salivatory glands in the sheep.—*Acta physiol. scand.*, 24, 2, 212.
- Euler U., Pernow B. 1954. Effects of intraventricular administration of substance «P».—*Nature*, 174, 4421, 184.
- Euler U., Pernow B. 1956. Neurotropic effects of substance «P».—*Acta physiol. scand.*, 36, 3, 265.
- Fänge R., Mattisson A. 1958. (Cm. Twarog B. 1960. *J. Physiol.*, 152, 2, 236).
- Faredin J., Winter M., Tanos B., Helenyi G. 1959. Catecholamines and histamine in vascular tissues of normal and depancreatized dogs.—*Experientia*, 15, 10, 389.
- Fatt P., Katz B. 1952. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings.—*J. Physiol.*, 117, 1, 109.
- Feldberg W. 1933. Der nachweis eines acetylcholinartigen Stoffes im zungenvenenblut des hundes bei Reizung des nervus lingualis.—*Pflüg. Arch.*, 232, 1, 88.
- Feldberg W. 1952. Beitrag zum Acetylcholinproblem.—*Acta neuroveget.*, 4, 2—3, 249.
- Feldberg W. 1956. Pattern of excitation and inhibition produced by injection of substances into the cerebral ventricle of the conscious cat.—20-th Internat. Physiol. Congr. Brussels.

- Feldberg W., Gaddum J. 1934. The chemical transmission at synapses in a sympathetic ganglion.— *J. Physiol.*, 81, 3, 305.
- Feldberg W., Mann P. 1944. Acetylcholine formation in cellfree extracts from brain.— *J. Physiol.*, 103, 3, 28.
- Feldberg E., Vogt M. 1951. Acetylcholine and the central nervous system.— *Yale J. Biol. and Med.*, 24, 1, 35.
- Feldberg W., Scherwood S. 1953. Intraventricular injection of acetylcholine and of 5-hydroxytryptamine (serotonin) into the conscious cat.— *J. Physiol.*, 120, 1/2, 121.
- Feldberg W., Scherwood S. 1954. Injections of drugs into the lateral ventricle of the cat.— *J. Physiol.*, 123, 1, 148.
- Feldberg W., Warttainen A. 1934. Action of eserine on transmission through the superior cervical ganglion.— *J. Physiol.*, 81, 1, 39.
- Feldberg W., Gray J., Parry S. 1953. Effects of close arterial injections of acetylcholine on the activity of the cervical spinal cord of the cat.— *J. Physiol.*, 119, 4, 428.
- Féré Ch. 1904. *Travail et plaisir*. Paris.
- Féré Ch. 1906. Note sur la valeur mécanique de la représentation du poids.— *Compt. Rendn. Soc. biol.*, 59, 2, 287.
- Florey E. 1952. Über einen nervösen Hemmungsfaktor in Gehirn und Rückenmark.— *Naturwiss.*, 40, 10, 295.
- Florey E. 1957. Further evidence for the transmitter-function of factor I.— *Naturwiss.*, 44, 15, 424.
- Florey E., McLennan H. 1954. (Cm. Florey E., McLennan H. 1955.— *J. Physiol.*, 129, 2, 384).
- Florey E., McLennan H. 1955. The release of an inhibitory substance from mammalian brain and its effects on peripheral synaptic transmission.— *J. Physiol.*, 129, 2, 384.
- Florey E., McLennan H. 1959. The effects of factor I and of gamma-aminobutyric acid on smooth muscle preparations.— *J. Physiol.*, 145, 1, 66.
- Földes L., Kelentei B. 1954. Studies on the Hemato Encephalic Barrière. The effects of histamine with special reference to the passage of antibiotics.— *Acta physiol. hung.*, 5, 1—2, 149.
- Forbes O. 1956. Spasmolytic effect of cerebral tissue extracts.— *Nature*, 177, 4515, 893.
- Fotino S., Berceanu D. 1960. Studii și cercetări fiziologice și neurologice.— *Studii și cercetări fiziologice și neurologice*, 5, 2, 385.
- Freyburger W., Graham B., Rapport M., Seay P., Govier W., Swoap O., Van der Brook M. 1952. The pharmacology of 5-hydroxytryptamine.— *J. Pharmacol. and Exptl. Therapy*, 105, 1, 80.
- Gaddum J. 1957. Serotonin-LSD interaction.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 3, 643.
- Gaddum J., Hameed K., Hathway D., Stephens F. 1955. Quantitative studies of antagonists for 5-hydroxytryptamine.— *Quart. J. Exptl. Physiol.*, 40, 1, 49.
- Gastilio J., Eugbaek L. 1953. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium.— *J. Physiol.*, 120, 4, 54 P.
- Gildea E. 1943. Distribution of iodine in blood serum and in cerebrospinal fluid.— *Arch. Neurol. and Psychiatry*, 49, 1, 93.
- Ginzl K. 1957. The action of lysergic acid diethyl-amide (LSD 25) its 2-brom derivative (BOL 148) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) on the peristaltic reflex of the guinea pig ileum.— *J. Physiol.*, 137, 62P.
- Ginzl K., Kottegoda S. 1954. The action of 5-hydroxytryptamine and tryptamine on aortic and carotid sinus receptors in the cat.— *J. Physiol.*, 123, 2, 277.
- Glover W., Greenfield A., Kidd B., Whelan R. 1958. The reactions of the capacity blood vessels of the human hand and forearm to vasoactive substances influenced intra-arterially.— *J. Physiol.*, 140, 1, 113.

- Gluckman M., Hart E., Marrazzi A. 1957. Corobral synaptic inhibition by serotonin and iproniazid.— *Science*, 126, 3271, 448.
- Gosselin R. 1961. The cilioexcitatory activity of serotonin.— *J. Cellular and Compar. Physiol.*, 58, 1, 17.
- Gözcü B., Kató L. 1960. Capillary response in serotonin and histamine depleted rats.— *Indian J. Med. Res.*, 48, 2, 115.
- Gözcü B., Kató L. 1961. Factor other than histamine affecting capillary permeability.— *Internat. Arch. Allergy and Appl. Immunol.*, 19, 3, 168.
- Gözcü B., Kató L. 1963. The role of histamine and serotonin in alterations of capillary permeability following injury.— *Dermatologica*, 127, 5, 403.
- Grawford F. 1957. The distrobution of 5-Hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. 5-Hydroxytryptamine.— *Proc. Sympos. London*, ed. Lewis G. Pergamon Press, p. 20.
- Green J., Paasonen M., Clarmann N. 1957. Blood 5-Hydroxytryptamine levels after reserpine and electroshock therapy.— *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 94, 3, 428.
- Greenberg D., Aird R., Boelter M. a. oth. 1943. Study with radioactive isotopes of the permeability of th blood-cerebrospinal fluid barrier to ions.— *Amer. J. Physiol.*, 140, 1, 47.
- Greig M., Holland W. 1949. Increased permeability of the hemoencephalic barrier produced by physostigmine and acetylcholine.— *Science*, 110, 2853, 2.
- Grossland J., Mitchell J. 1956. The effect on the electrical activity of the cerebellum of a substance present in cerebellar extracts.— *J. Physiol.*, 132, 391.
- Grundfest H. 1957. General problems of drugs. Action on bioelectric phenomena.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 3, 573.
- Haberlandt L. 1929. Über einen Erregungsstoff im Zentralnervensystem.— *Pflüger's. Arch.*, 223, 1/2, 171.
- Haberlandt L. 1930. Weitere Untersuchungen über Erregstoff im Zentralnervensystem.— *Pflüger's. Arch.*, 224, 2, 297.
- Haberlandt L. 1930. Weitere Untersuchungen über Erregstoff im Zentralnervensystem.— *Pflüger's. Arch.*, 226, 781.
- Hama Mitizo. 1958. The medular vasomotor centres of rabbit and effects of gamma-aminobutyric acid upon them.— *J. Physiol. Soc., Japan.*, 20, 833.
- Hardisty R., Stacey R. 1955 5-Hydroxytryptamine in normal human platelets.— *J. Physiol.*, 130, 3, 711.
- Hardisty R., Stacey R. 1957. (См. Stacey R. 1959. *Acta physiol. et pharmacol. neerl.*, 8, 2, 222).
- Harles E. 1859. Molekulare Vorgänge in der Nervensubstanz.— *Abhandl. math.-phys. Kl. Köl. bauerischen Akad. Wiss. B.*
- Harris G., Jacobsohn D., Kahlson G. 1952. The occurrence of histamine in cerebral regions related to the hypophysis.— *Ciba Foundat. Coll on. Endokrinol.*, 4, 186. London.
- Harris G., Holton P. 1953. Vasodilator activity in extracts of various region of the central nervous system.— *J. Physiol.*, 120, 1—2, 254.
- Heppert J., Zuntz N. 1888. (Цит. по Холден Дж. С. и Пристли Дж. Г. *Дыхание. М.*, 1937.
- Hess W., Neergard K. 1924. Bei Beziehungen der Acetylcholinverkürzung des Skelettmuskels in Einzelzuckung und zum Tetanus.— *Pflüger's-Arch.*, 205, 506.
- Hess W., Rehsteiner R. 1928. Die Wirkung von Acetylcholin auf den Zuckungsablauf des Froschmuskels.— *Pflüger's Arch.*, 214, 1/2, 463.
- Heymans C., Jacob J., Liliestrand G. 1947. Regulation of respiration during muscular work, as studies on the perfused isolated head.— *Acta physiol. scand.*, 14, № 1—2.
- Hill R. 1956. Regulation of rhythmic activity in two types of red muscle in *Busycon canaliculatum*.— *Anat. Record*, 125, 3, 613.

- Hill R. 1958 (Цит. по Тварог В. 1960.— J. Physiol., 152, 2, 236).
- Hill R., Usherwood P. 1961. The action of 5-hydroxytryptamine and related compounds on neuromuscular transmission in the Locust *Schistocerca Gregaria*.— J. Physiol., 157, 2, 393.
- Hobbiger F. 1958. Effects of gamma-aminobutyric acid on the isolated mammalian ileum.— J. Physiol., 142, 1, 147.
- Hobbiger F. 1958. Antagonism by gamma-aminobutyric acid to the action of 5-hydroxytryptamine and nicotine on isolated organ.— J. Physiol., 144, 2, 349.
- Hodgkin A. 1951. The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle.— Biol. Rev., 26, 339.
- Hodgkin A., Huxley A. 1952. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*.— J. Physiol., 116, 449.
- Hodgkin A., Katz B. 1949. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid.— J. Physiol., 108, 1, 37.
- Hodgkin A., Keynes R. 1953. The mobility and diffusion coefficient of potassium in giant axon from *Sepia*.— J. Physiol., 119, 513.
- Hodgkin A., Keynes R. 1955. Active transport of cations in giant axon from *Sepia* and *Loligo*.— J. Physiol., 128, 1, 28.
- Hodgkin A., Keynes R. 1957. Movements of labelled calcium in squid giant axons.— J. Physiol., 138, 2, 253.
- Hokin M., Hokin L., Shelp W. 1960. The effects of acetylcholine on the turnover of phosphatidic acid and phosphoinositide in sympathetic ganglia and in various parts of the central nervous system in vitro.— J. Gen. Physiol., 44, 2, 217.
- Holtz P. 1950. Über die sympathicomimetische Wirksamkeit von Gehirnexttracten.— Acta physiol scand., 20, 4, 354.
- Honour A., McLennan H. 1960. The effects of gamma-aminobutyric acid and other compounds on structures of the mammalian nervous system which are inhibited by factor I.— J. Physiol., 150, 2, 306.
- Horsten G., Korteweg. 1952. The influence of fatigue substances in the blood on the electro-encephalogram.— Acta physiol et pharmacol neerl., 2, 2, 295.
- Hoyle G., Lowy J. 1956. The paradox of *Mytilus* muscle a new interpretation.— J. Exptl Biol., 33, 2, 295.
- Huidobro Toro. 1935. Die Übertragung der nervösen Impulse.— Rev. méd. Chile, 63, 498.
- Humphrey J., Jaques R. 1954. The histamine and serotonin content of the platelets and polymorphonuclear leucocytes of various species.— J. Physiol., 124, 2, 305.
- Hutter O. 1952. Effect of choline on neuromuscular transmission in the cat.— J. Physiol., 117, 2, 241.
- Hutter O., Kostial K. 1953. Effects of magnesium ions upon release of acetylcholine.— J. Physiol., 120, 4, 53 P.
- Hutter O., Kostial K. 1954. Effect of magnesium and calcium ions on the release of acetylcholine.— J. Physiol., 124, 2, 234.
- Hutter O., Kostial K. 1955. The relationship of sodium ions to the release of acetylcholine.— J. Physiol., 129, 2, 159.
- Hutter O. a. Loewenstein. 1955. Nature of neuromuscular facilitation by sympathetic stimulation in the frog.— J. Physiol., 130, 4, 559.
- Jäderholm J. 1906. Untersuchungen über Tonus, Hemmung und Erregbarkeit.— Pflügers Arch., 114, 248.
- Jokl E. 1933. Untersuchungen über Kohlenhydratumsatz des Warmblüterorganismus bei Muckelarbeit.— Pflüger's Arch., 323, 687.
- Jancso N. 1941. Sichtbarmachung von Histaminwirkung in den Geweben.— Ref. Ber. ges. Physiol., 126, 475.
- Joteyko J. 1900. L'effort nerveux et la fatigue. Recherches ergographiques et dynamométriques. Paris.

- Joleyko J. 1904. Lesions de l'orgographie. Paris.
- Joleyko J. 1920. La fatigue. Paris.
- Kabins S., Molin C., Katz L. 1959. Pulmonary vascular effects of serotonin in dogs: its role in causing pulmonary edema.— *Amer. J. Physiol.*, 197, 5, 955.
- Kahlson G., MacIntosh F. 1939. Acetylcholine synthesis in a sympathetic ganglion.— *J. Physiol.*, 96, 3, 277.
- Kärki N., Paasonen M. 1959. Selective depletion of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine from rat brain and intestine by Rauwolfia alkaloids.— *J. Neurochem.*, 3, 4, 352.
- Kelentei B. 1955. Studies on the hemato-encephalic barrier. The role of the sympathetic nervous system in the blood-brain barrier.— *Acta physiol. Acad. sci. hung.*, 8, 2, 165.
- Kerkut G., Walker R. 1961. The effects of drugs on the neurones of the *Shall Helix Aspersa*.— *Compar. Biochem. and Physiol.*, 3, 3, 143.
- Koelle W., Smythies J., Bull D., Levy C. 1960. Physiological fractionation of the effect of serotonin on evoked potentials.— *Amer. J. Physiol.*, 198, 1, 205.
- Koella W., Czicman 1963. Influence of serotonin upon optic evoked potentials. E. E. G. and blood pressure of cat.— *Amer. J. Physiol.*, 204, 5, 873.
- Kopera H., Lazarini W. 1953. Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse. Mitt. IV. Die Verteilung der Substanz P. im Zentralnervensystem.— *Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol.*, 219, 3, 214.
- Kosterlitz H., Robinson J. 1957. Inhibition of the peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum.— *J. Physiol.*, 136, 2, 249.
- Kroll F. 1933. Vorkommen von übertragbaren krampferregenden Stoffen im Hirn krampfenden Tiere.— *Z. Neurol.*, 143, 730.
- Kroll F. 1955. Weiteres zur humoralen Krampfstoffbildung im Krampfhirn.— *Nervenarzt.* 26, 2, 73.
- Kuffler S. 1948. Physiology of neuro-muscular junctions in electrical aspects.— *Federat. Proc.*, 7, 3, 437.
- Kuschinsky G., Hill U. a. Schimassek H. 1952. Über Histamin als Mittlersubstanz bei der Wirkung von Adrenochrom auf Blutungszeit.— *Arch. Exptl. Pathol. und Pharmacol.*, 215, 1, 48.
- Kühl G. 1927. Untersuchungen zur Hormonwirkung der Nebennierenrinde.— *Pflüger's Arch.*, 215, 2, 277.
- Kure-Ken, Yostio N. Morimasa Tsuji, Kensaki Shirashi, Binji Suehaga. 1928. Die histologische Warstellung der parasymphischen Fasern in den hinteren Rückenmarkswurzeln der Lumbalsegmente.— *Pflüger's Arch.*, 218, 573.
- Kure-Ken. 1931. Die vierfache Muskelinnervation. Berlin.
- Kuschinsky G., Hill U., Emmerich R. 1952. Über die Freisetzung von Histamin durch Adrenochrom.— *Klin. Wochenschr.*, 30, 17—18, 420.
- Kwiatkowski H. 1934. Acetylcholingehalt der Nerven der Gehirns und Rückenmarks.— *Naunyn-Schmiedeberg. Arch.*, 177, 1, 1.
- Lapicque L. 1921. Introduction au lest de fatigue musculaire basee sur la chronaxie.— *Instit. Lan. Notes. et Memoires*, 2.
- Lapicque L. 1926. L'excitabilité en fonction du temps. Paris.
- Lapicque L. 1937. L'isochronisme comme condition de la transmission intercellulaire de l'excitation.— *C. r. Acad. sci.*, 205, 530.
- Lawrence J., Kagen J., Leddy E., Becker E. 1963. Isolation of two permeability globulins from human serum.— *Nature*, 197, 4868, 693.
- Lecomte J. 1960. Sur quelques propriétés neurotropes de l'histamine.— *Rev. belge Pathol. et med. exptl.*, 27, 5, 291.
- Lembek F. 1953. Zur Frage der zentralen Übertragung afferenten Impulse. Abt. 111.— *Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol.*, 219, 3, 197.
- Lipton M., Barron E. 1946. On the mechanism of the anaerobic synthesis of acetylcholine.— *J. Biol. Chem.*, 166, 1, 367.

- Lissak K., Endroczi E. 1956. Presence in nerve tissue of substances inhibitory nervous function and blocking the action of chemical mediators.— *Acta physiol. Acad. scient. hung.*, 9, 1, 111.
- Loewi O. 1921. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung.— *Pflüger's Arch.*, 189, 239; 1924, 203, 408; 1924, 204, 361; 1924, 206, 123; 1926, 206, 135.
- Loewi O., Navratil E. 1926. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung; über den Mechanismus der Vaguswirkung von Physostigmin und Ergotamin. *Pflüger's Arch.*, 214, 684.
- Lorenzo de Nó R. 1935. The electrical excitability of the motoneurons.— *J. Cellular and compar. Physiol.*, 7, 1, 47.
- Lorenzo de Nó R. 1938. Liberation of acetylcholine by the superior cervical sympathetic ganglion and nodosumganglion of the vagus.— *Amer. J. Physiol.*, 121, 321.
- Loveland R. 1963. 5-Hydroxytryptamine the probable mediator of excitation in the heart of mercenaria.— *Compar. Biochem. and Physiol.*, 9, 2, 25.
- MacIntosh F. 1941. The distribution of acetylcholine in the peripheral and central nervous system.— *J. Physiol.*, 99, 4, 436.
- Magnusson F. a. Rosengren E. 1963. Catecholamine of the spinal cord normally and after transection.— *Experientia*, 19, 5, 229.
- Mann Y., Tennenbaum M., Quastel J. 1938. On the mechanism of acetylcholine formation in brain in vitro.— *Biochem. J.*, 32, 2, 243.
- Mann P., Tennenbaum M., Quastel J. 1939. Acetylcholine metabolism in the central nervous system.— *Biochem. J.*, 33, 8, 822; 33, 9, 1506.
- Martini E., Marzorati A., Marpurgo E. 1952. Manifestazioni nervose prodotte da sostanze di probabile natura chetosteroidi estratte dal cervello.— *Experientia*, 8, 6, 225.
- Mathias A., Ross D., Schachter M. 1960. The distribution of hydroxytryptamine, tetramethylammonium, homarine and other substances in sea anemones.— *J. Physiol.*, 151, 2, 296.
- Matoltsy A., Matoltsy M. 1951. Histamin and capillary endothelium.— *J. Pharmacol. and Exptl Therapy*, 102, 4, 237.
- Marrazzi A. 1939a. Inhibition at a sympathetic synapse.— *Amer. J. Physiol.*, 126, 3, 579.
- Marrazzi A. 1939b. Adrenergic inhibition at sympathetic synapses.— *Amer. J. Physiol.*, 127, 4, 738.
- Marrazzi A. 1957. The effects of certain drugs on cerebral synapses.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 3, 496.
- Marrazzi A., Hart E., Ross R. 1958. Action of blood-borne gamma-aminobutyric acid on central synapses.— *Science*, 127, 3293, 284.
- Marrazzi A., Hart E. 1955. Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors.— *Science*, 121, 3140, 365.
- Marti H. 1923. Fortgesetzte Untersuchungen über die Ermüdung des Muskels und ihre Beziehung zur parasymphatischen Innervation.— *Z. Biol.*, 77, 2, 298.
- Mazahiro E., Fatsnaki M., Tominzo M. a. oth. 1960. Effect of electrical stimulation on a muscle fibre model in the presence of adenosine triphosphate.— *Nature*, 186, 4721, 318.
- McCubbin J., Green J., Salmoirachi G., Page J. 1956. The chemoreceptor stimulant action of serotonin in dog.— *J. Pharmacol. Exptl Therapy*, 116, 2, 191.
- McGeer E., McGeer P., McLennan H. 1961. The inhibitory action of the 3-hydroxytyramine, gamma-aminobutyric acid and some other compounds toward the crayfish stretch receptor neuron.— *J. Neurochem.*, 8, 1, 36.
- McKall R., Obrador S., Wilson W. 1941. The action of acetylcholine, eserine and other substances of some motor responses of the central nervous system.— *J. Physiol.*, 99, 1, 212.

- McLennan H., Elliott K. 1950. Factors affecting synthesis of acetylcholine by brain slices.—*Amer. J. Physiol.*, 163, 3, 605.
- McLennan H. 1957. A comparison of some physiological properties of factor I and gamma-aminobutyric acid.—*Naturwissenschaften*, 44, 5, 116.
- McLennan H. 1958. Absence of gamma-aminobutyric acid from brain extracts containing factor I.—*Nature*, 181, 1807.
- McLennan H. 1959. The identification of the active component from brain extracts containing factor I.—*J. Physiol.*, 146, 2, 358.
- McLennan H. 1961. The effect of some catecholamines upon a monosynaptic reflex pathway in the spinal cord.—*J. Physiol.*, 158, 3, 411.
- Medakovic M. 1959. Egg white reaction in rats and 5-hydroxytryptamine.—*Arch. internat. physiol. et biochim.*, 67, 2, 294.
- Minz B., Goldstein L. 1955. Reactions du cortex cérébral du lapin à des stimulations humorales et électriques.—*Compt. rend. Soc. biol.*, 149, 11/12, 1200.
- Monnier M., Koller Th., Graber S. 1963. Humorale influences of induced sleep and arousal upon electrical brain activity of animals with crossed circulation. *Exptl. Neurol.*, 8, 3, 264.
- Morley J., Schachter M. 1962. Acetylcholine in non-nervous tissues of the garden tiger (*Arctia caja*) and other moths.—*J. Physiol.*, 162, 1, 12 P.
- Mosinger M. De Bisschop G. 1961. Sur le problème de la fatigue.—*Arch. malad. profess.*, 22, 8—9, 452.
- Mosso A. 1890. *Die Ermüdung*. Leipzig.
- Muralt A. 1952. *Die periphere Erregungsleitung im vegetativen System*.—*Acta neuroveget.*, 4, 2—3, 188.
- Muscholl E., Vogt M. 1957. The concentration of adrenaline in the plasma of rabbits treated with reserpine.—*Brit. J. Pharmacol.*, 12, 532.
- Nachmanson D. 1950. Studies on permeability in relation to nerve function. I. Axonal conduction and synaptic transmission.—*Biochim. et biophys. acta*, 4, 1, 78.
- Nachmanson D. 1955a. Metabolism and function of the nerve cell. In: *Neurochemistry*, 330. Ed. by Elliott H.
- Nachmanson D. 1955b. Die Role des Acetylcholins in den Nervenleitung.—*Ergebn. Physiol.*, 48, 575.
- Nachmanson D. 1960. The neuromuscular junction role of the acetylcholine system. In: *Structure and Function of Muscle*, 2, 199.
- Nachmanson D., Machado A. 1943. The formation of acetylcholine. A new enzyme: «Choline acetylase».—*J. Neurophysiol.*, 6, 5—6, 397.
- Nagaya F. 1929. Untersuchungen über Arbeitsgrösse und Säurebildung des Muskels.—*Pflüger's Arch.*, 221, 720.
- Ono Hiroziro. 1952. The effect of the vegetative nervous system on the permeability of the blood-brain barriers at low pressure.—*Physiol. Rev.*, 32, Suppl. 1, 205.
- Paasonen M. 1961. The role of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the central action of rauwolfia alkaloids and benzoquinolizine derivatives.—*J. Biochem. and Pharmacol.*, 5, 4, 389.
- Paasonen M. 1961. Inactivation of 5-hydroxytryptamine by mammalian blood platelets.—*J. Biochem. and Pharmacol.*, 8, 2, 241.
- Paasonen M., Dews P. 1958. Effects of raunescine and isoraunescine on behaviour and on the 5-hydroxytryptamine and noradrenaline contents of brain.—*Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, 13, 1, 84.
- Paasonen M., Kärki N. 1959. Increase of 5-hydroxytryptamine in the rat brain by raunescine.—*Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, 14, 2, 164.
- Paasonen M., Pletscher A. 1960. Inhibition of 5-hydroxytryptamine release from blood platelets by N²-isopropil isonicotinic acid Hydrazide.—*Experientia*, 16, 1, 1.
- Page I. 1952. Humoral and vasomotor controls of blood vessels.—*Bull. N. Y. Acad. Med.*, 28, 1, 131.
- Page I. 1954. Serotonin (5-hydroxytryptamine).—*Physiol. Rev.*, 34, 4, 563.

- Paintal S. 1955. Impulses in vagal afferent fibres from specific pulmonary deflation receptors.— *Quart. J. Exptl. Physiol.*, 40, 1, 89.
- Palade G., Palay S. 1954. Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses.— *Anat. Res.*, 118, 335.
- Paley S. 1956. Synapses in the central nervous system.— *J. Biophys. and Biochem. Cytol.*, 2, 4, 2, 193.
- Parratt J., West G. 1957. Release of 5-hydroxytryptamine and histamine from tissues of the rat.— *J. Physiol.*, 137, 2, 179.
- Parratt J., West J. 1958. The relationship of 5-hydroxytryptamine to capillary permeability in the skin of the rat.— *J. Physiol.*, 140, 1, 105.
- Pataký J., Pfeifer A. 1955. Physiological significance of the acetylcholine blocking agent in central nervous system.— *Acta physiol. Acad. scient. hung.*, 8, 2, 221.
- Perlman J. 1941. Radioactive iodine as an indicator of the metabolism of iodine.— *J. Biol. Chem.*, 139, 1, 433.
- Pernow B. 1953. Studies on substance P. Purification, occurrence and biological actions.— *Acta physiol. scand.*, 29, Suppl. 105.
- Perris C. 1959. Electromyographische Untersuchungen der Wirkung von LSD-25 auf die neuromuskuläre Reizübertragung beim Kaninchen.— *Experientia*, 15, 9, 351.
- Pfeifer A., Pataký J. 1955. Acetylcholin blocking agent in the central nervous system.— *Acta physiol. Acad. scient. hung.*, 8, 2, 209.
- Plattner F. 1926. Über das Vorkommen eines acetylcholinartigen Körpers in den Skelettmuskeln.— *Pflüger's Arch.*, 214, 1/2, 112.
- Plattner F., Kranich E. 1932. Über das Vorkommen eines acetylcholinartigen Körpers in den Skelettmuskeln.— *Pflüger's Arch.*, 229, 730.
- Plattner F. 1933. Über das Vorkommen eines acetylcholinartigen Körpers in den Skelettmuskeln.— *Pflüger's Arch.*, 232, 3, 342.
- Plattner F., Tsudzimura H. 1935. Acetylcholin und Cholin in Organextrakten.— *Pflüger's Arch.*, 236, 2, 175.
- Puppi A. 1963. Electrophysiological and pharmacological analysis of the effect of gamma-aminobutyric acid and picrotoxin on the inhibitory mechanism in Lamellibranchiata.— *Acta physiol. Acad. scient. hung.*, 24, 2, 223.
- Purpura D. 1956. Observations on the neurohumoral mechanism of reticulocortical activation.— *Amer. J. Physiol.*, 186, 2, 250.
- Purpura D. 1957. Experimental analysis of the inhibitory action of LSD on cortical dendritic activity.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 3, 515.
- Purpura D., Girado M., Smith T., Gomez J. 1958. Synaptic effect of systemic gamma-aminobutyric acid in cortical region of increased vascular permeability.— *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 97, 2, 348.
- Quastel J., Tennenbaum M., Wheathle A. 1936. Choline ester formation in and choline esterase activities of tissues in vitro.— *Biochem. J.*, 30, 9, 1668.
- Rapport M., Green A., Page J. 1948. Crystalline serotonin.— *Science*, 108, 2804, 24.
- Rasenkow J., Ptschelina A. [Разенков И., Пчелкина А.]. 1931. Über die humorale Natur der Nervenregbarkeit.— *Pflüger's Arch.*, 226, 786.
- Reid G. 1952. Circulatory effects of 5-hydroxytryptamine.— *J. Physiol.*, 118, 4, 435.
- Revsin A., Costa E. 1960. Effects of exogenous serotonin on paleocortical excitability.— *Amer. J. Physiol.*, 198, 5, 959.
- Riesser O., Neuschloss S. 1921. Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus quergestreiften Muskeln.— *Arch. exptl Pathol. und Pharmakol.*, 91, 342.
- Riesser O., Steinhausen W. 1922. Über das elektrische Verhalten des Muskels bei Einwirkung von Acetylcholin.— *Pflüger's Arch.*, 197, 2, 288.
- Risser O. 1925. Über den Tonus der Muskeln.— *Klin. Wochenschr.*, 4, 1, 1; 4, 2, 52.

- Roberts E., Frankel S., Harman F. 1950. Amino acids of nervous tissue.—*Pros. Soc. Exptl Biol.*, 74, 2, 383.
- Robertson J. 1956. The ultrastructure of a reptilian myoneural junction.—*J. Biophys. and Biochem., Cytol.*, 2, 369.
- Rodbard S., Reyes M., Mininni G., Saiki H. 1954. Neurohumoral transmission of the pressor response to intracranial compression.—*Amer. J. Physiol.*, 176, 2, 341.
- Rossenblueth A., Morison R. 1937. Curarization fatigue and Wedensky Inhibition.—*Amer. J. Physiol.*, 119, 1, 236.
- Rowley D., Benditt E. 1956. 5-hydroxytryptamine and histamine as mediators of the vascular injury produced by agents which damage mast cells in rats.—*J. Exptl Med.*, 103, 399.
- Schmitterlöw C. 1948. The nature and occurrence of pressor and depressor substances in extracts from blood vessels.—*Acta physiol. scand.*, 16, Suppl., 56.
- Schmitt Henri et Schmitt Hélène. 1959. Action de l'ergotamine, de la dihydroergotamine et de l'hidergine chez le lapin résérpiné.—*Compt. rend. Soc. biol.*, 153, 5, 748.
- Schneider J., Vonkman F. 1954. Species differences in the respiratory and cardiovascular response to serotonin (5-hydroxytryptamine).—*J. Pharmacol. and Exptl Therapy*, 111, 1, 84.
- Sharma A. 1958. Mechanism of dual action of local hormones (adrenaline, acetylcholine and histamine) on involuntary musculature of the body.—*Indian J. Med. Res.*, 46, 5, 678.
- Sharpless K., Rotnballer A. 1961. Humoral factors released from intracranial sources during stimulation of reticular formation.—*Amer. J. Physiol.*, 200, 5, 909.
- Sherrington Ch. 1906. The integrative action of nervous system. Cambridge Univ. Press.
- Shimidzu T. 1926. Die Bildung von vegetativen Reizstoffen im tätigen Muskel.—*Pflüger's Arch.*, 211, 403.
- Shore P., Silver S., Brodie B. 1955. Interaction of reserpine serotonin and lysergic acid diethylamide in brain.—*Science*, 122, 3163, 284.
- Shore P., Carlsson A., Tomich E., Brodie B. 1956. Studies on the mechanism of serotonin release by reserpine.—XX Congr. Internat. Physiol., Bruxelles.
- Shore P., Pletser A., Tomich E., Carlson A., Kuntzman R., Brodie B. 1957. Role of brain serotonin in reserpine action.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 3, 609.
- Shore P., Brodie B. 1957. LSD-like effects elicited by reserpine in rabbits pretreated with iproniazid.—*Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 94, 3, 433.
- Simonson E. 1923. Zur Kenntnis der Wirkung des Acetylcholins auf den Froschmuskel.—*Arch. Exptl Pathol. und Pharmacol.*, 96, 284.
- Singh J., Acharya A. 1958. Electrical versus chemical theory of neuromuscular transmission.—*Proc. Indian Acad. Sci.*, 48, 1.
- Skinner S., Whelan R. 1962. Carotid body stimulation by 5-hydroxytryptamine in man.—*J. Physiol.*, 162, 1, 35.
- Sparrow E., Wilhelm D. 1957. Species differences in susceptibility to capillary permeability factors histamine 5-hydroxytryptamine and compound 48/80.—*J. Physiol.*, 137, 1, 51.
- Spector W. 1956. The mediation of altered capillary permeability in acute inflammation.—*J. Pathol. and Bacteriol.*, 72, 2, 367.
- Spector W. 1957. Activation of globulin system controlling capillary permeability in inflammation.—*J. Pathol. and Bacteriol.*, 74, 1, 67.
- Spector W., Willoughby D. 1957. Histamine and 5-hydroxytryptamine in acute experimental pleurisy.—*J. Pathol. and Bacteriol.*, 74, 1, 57.
- Spector W., Willoughby D. 1957. 5-hydroxytryptamine in acute inflammation.—*Nature*, 179, 4554, 318.
- Stacey R. 1959. 5-hydroxytryptamine and other pharmacologically active

- substances in the central nervous system.— *Acta physiol. et pharmacol. neerl.*, 8, 2, 222.
- Starke J. 1898. Über den Einfluß des Zentralnervensystems auf die Erregbarkeit der motorischen Nerven.— *Physiol. Zbl.*, 12, 18, 596.
- Staub H. 1948. Sympatol-Histaminämie bei Psychopatie und vegetativer Störung.— *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1249.
- Stedman E., Stedman E. 1937. The formation of acetylcholine by brain tissue.— *J. Physiol.*, 39, 3, 37.
- Stedman E., Stedman E. 1939. The mechanism of the biological synthesis of acetylcholine.— *Biochem. J.*, 33, 5, 811.
- Stedman E., Stedman E., Easson L. 1932. Cholinesterase. An enzyme present in the blood serum of the horse.— *Biochem. J.*, 26, 2056.
- Steinach E. 1929. Ein Reizstoff des Zentralorgans und die zentrale Funktion.— *Med. Klinik*, 33, 1273.
- Steinach E., Kun H. 1930. Notiz zur biologischen Prüfung eines Hirnreizstoffes.— *Med. Klinik*, 4, 119.
- Steinmann F. 1871. Über d. Tonus des willkürlichen Muskels.— *Bull. Acad. imp. sci. St. Petersburg*, 16.
- Stern P. 1963. Substance P as sensory transmitter and its other central effects.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 104, 1, 403.
- Stern L., Gautier R. 1921. Recherches sur la liquide céphalo-rachidien. I. Rapport entre le liquide céphalo-rachidien et la circulation sanguine.— *Arch. internat. physiol.*, 17, 1, 133.
- Stern L., Gautier R. 1922. L'emploi de l'injection intraventriculaire comme methode d'etude de l'action directe des substances sur les centres nerveux.— *Compt. rend. Soc. biol.*, 86, 648.
- Stern L., Rothlin E. 1919. Action des extraits de tissus animaux sur les organes a fibres musculaires lisses.— *J. physiol. et pathol.*, 18, 441.
- Stewart P., Bliss J. 1957. The permeability-increasing factor in diluted human plasma.— *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 38, 4, 462.
- Taylor R., Page J. 1951. A hormonal neurogenic vasopressor mechanism.— *Arch. Internat. Med.*, 88, 1, 1.
- Taylor R., Page J. 1955. Vasopressor substance (cerebrotonin) of central origin.— *Amer. J. Physiol.*, 183, 1, 12.
- Takahashi H. 1958. Inhibition and excitation due to gamma-aminobutyric acid in the central nervous system.— *Nature*, 182, 4642, 1076.
- Takahashi H., Ikeda Q., Itaya T., Koshino F. 1951. Antistimulant actions of gamma-aminobutyric acid and its derivatives on the guinea-pig ileum.— *Japan. J. Physiol.*, 11, 5, 476.
- Terashi-Hiroshi, 1958. The depressant action of gamma-aminobutyric acid and the organs of circulation.— *J. Physiol. Soc. Japan*, 20, 812.
- Thurner K. 1923. Über den Einfluß von Thymusextrakten auf die Leistungsfähigkeit und Ermüdbarkeit des Säugetiermuskels.— *Prüfer's. Arch.*, 202, 444.
- Toero J. 1942. Wirkungsmechanismus des Histamin in Geweben.— *Ref. Ber. ges. Physiol.*, 131, 3, 232.
- Ton C. 1956. Release of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and histamine from platelets by tissue extracts.— *J. Physiol.*, 133, 2, 402.
- Ton C. 1963. Biologically active substances in brain extracts.— *J. Physiol.*, 165, 1, 47.
- Traczik W. 1959. Behavior of dogs after administration into the lateral ventricle of acetylcholine, neostigmine and gamma-aminobutyric acid.— *Bull. Acad. polon. sci.*, 7, 10, 421.
- Trendelenburg U. 1957. The action of histamine, pilocarpine and 5-hydroxytryptamine on transmission through the superior cervical ganglion.— *J. Physiol.*, 135, 1, 66.
- Twarog B. 1954. Responses of a molluscan smooth muscle to acetylcholine and 5-Hydroxytryptamine.— *J. Cellular. and Compar. Physiol.*, 44, 1, 141.
- Twarog B. 1960a. Effects of acetylcholine and 5-hydroxytryptamine on the contraction of a molluscan smooth-muscle.— *J. Physiol.*, 152, 2, 236.

- Twarog B. 1960b. 5-hydroxytryptamine as a relaxing agent. Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Pergamon Press, p. 97.
- Twarog B., Page J. 1953. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination.—*Amer. J. Physiol.*, 175, 1, 157.
- Udenfriend S., Weissbach H. 1954. Studies on serotonin (5-hydroxytryptamine) in platelets.—*Federat. Proc.*, 13, 1, 412.
- Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski D. 1957. Biochemical findings relating to the action of serotonin.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 3, 602.
- Verworn M. 1901. Ermüdung und Erhöhung.—*Berliner klin. Wochenschr.*, 5, 125.
- Verworn M. 1903. Die Biogenhypothese. Jena.
- Vogt M. 1954. The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs.—*J. Physiol.*, 123, 3, 51.
- Vogt M. 1957. Distribution of adrenaline and noradrenaline in central nervous system and its modification by drugs. In: *Metabolism of the Nervous System*. Pergamon Press, p. 553.
- Wand D. 1961. The influence of reserpine upon the changes in femoral blood flow produced by stimulation of the lumbar sympathetic chain.—*Experientia*, 17, 5, 234.
- Wastle H. 1928. Über den Einfluß des Adrenalins und einiger anderer Inkrete auf die Kontraktionen des Warmblüterskelettmuskels.—*Pflüger's Arch.*, 219, 336.
- Weber E. 1914. Das Verhältnis der Muskelermüdung bei Muskelarbeit. Berlin.
- Weber O. 1933. Der Einfluß verschiedener Inkrete auf das Leistungsvermögen und die Kontrakturfähigkeit von Froschmuskeln.—*Pflüger's Arch.*, 232, 1, 727.
- Weichardt W. 1904. Über Ermüdungstoxin und dessen Antitoxin.—*Münchener med. Wochenschr.*, N 26.
- Weichardt W. 1935. Über Ermüdungsstoffe. *Dtsch. med. Wschr.*, 1313.
- Welsh J., Hyde J. 1944. The distribution of acetylcholine in brains of different ages.—*J. Neurophysiol.*, 7, 1, 41.
- Welsh J. 1953. Excitation of the heart of *Venus mercenaria*.—*Arch. Exptl Pathol. und Pharmakol.*, 219, 1/2, 23.
- Welsh J. 1957. Serotonin as a possible neurohumoral agent: evidence obtained in lower animals.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 3, 618.
- West G. 1957. Oedema and 5-hydroxytryptamine in the rat. In: *5-hydroxytryptamine*, p. 168, Pergamon Press.
- West G. 1957. Histamine in nervous tissue. In: — *Metabolism of the nervous system*, p. 578.
- White T. 1960. Formation and catabolism of histamine in cat brain in vitro.—*J. Physiol.*, 152, 2, 299.
- Woodbury D., Vernadakis A. 1958. Relation of brain excitability to brain gamma-aminobutyric acid concentration.—*Federat. Proc.*, 17, 1, 1, 420.
- Woolley D., Shaw E. 1954. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders.—*Science*, 119, 587.
- Woolley D., Shaw E. 1957. Evidence for the participation of serotonin in mental processes.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 3, 649.
- Wyckoff R., Young J. 1956. The motoneurone surface.—*Proc. Roy. Soc. B*, 144, 440.
- Zelter G., Schlosser L. 1954. Über die Verteilung von Substanz P und Cholinacetylase in Gehirn.—*Pflüger's Arch.*, 259, 4, 303.
- Zelter G., Schlosser L. 1954. Substanz P im Gehirn des Menschen.—*Naturwissenschaften*, 41, 1, 46.
- Zing Jang Kyo. 1939. *J. Neurophysiol.*, 2, 488. (См. Боритов И. С. Общая физиология мышечной и нервной систем, т. 1, стр. 415, изд. 1947.)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава I. Влияние центральной нервной системы на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата	5
Глава II. Участие гуморальных механизмов в деятельности центральной нервной системы	24
Глава III. Участие гуморальных механизмов в деятельности нервно-мышечного аппарата	37
Глава IV. Содержание физиологически активных соединений в ткани мозга и их роль в нервной деятельности	59
Содержание ацетилхолина в ткани мозга	59
Физиологически активные вещества в симпатических ганглиях	63
Роль ацетилхолина в нервной деятельности	66
Роль других физиологически активных веществ в нервной деятельности	75
Взаимодействие физиологически активных веществ	93
Глава V. Химическая природа веществ мозга, стимулирующих работу утомленных мышц, механизм и локализация их действия	98
Влияние безбелковой фракции метаболитов мозга (ультрафильтрат) на работу утомленных изолированных скелетных мышц лягушки	99
Роль углеводов (редуцирующих веществ) в стимулирующем действии экстрактов мозга на работу мышц	101
Роль ацетилхолина в стимулирующем действии экстрактов мозга на работу утомленных мышц	102
Роль адреналина в стимулирующем действии экстрактов мозга на работу утомленных мышц	104
Участие полипептидов в стимулирующем действии экстрактов мозга на работу утомленных мышц	105
Роль серотонина в изменении функционального состояния утомленного нервно-мышечного аппарата	106
Локализация действия метаболитов мозга в нервно-мышечном аппарате	117
О локализации действия серотонина в нервно-мышечном аппарате	120
Влияние на работу утомленных мышц одновременного и последовательного введения в вену эзерина, ацетилхолина и серотонина	121
Глава VI. Роль гуморальных механизмов в изменении функционального состояния центральной нервной системы при мышечной работе	130
	233

Влияние утомления мышц на физиологические свойства продуктов их метаболизма	130
Участие гуморальных механизмов в изменении рефлекса Гольца у лягушек при утомлении скелетных мышц	133
Участие гуморальных механизмов в изменении рефлекторной возбудимости сосудодвигательных центров у кошек при утомлении скелетных мышц	139
Глава VII. Состояние гемато-энцефалического барьера при утомлении и роль гуморальных механизмов в проницаемости кровеносных сосудов	143
Проницаемость гемато-энцефалического барьера при мышечном утомлении для радиоактивного изотопа иода, кислого фуксина и физиологически активных веществ крови	145
Роль физиологически активных веществ в проницаемости капилляров	154
Глава VIII. К вопросу о теориях утомления	161
Заключение	186
Литература	202

Мария Михайловна Громаковская

**Нейро-гуморальные механизмы
регуляции мышечной деятельности**

*Утверждено к печати Лабораторией физиологии
Академии наук СССР*

Редактор *С. П. Ландау-Тылкина*. Редактор Издательства *Е. А. Копакова*.
Технический редактор *Ф. М. Хенох*

Сдано в набор 27/XI 1964 г. Подписано к печати 19/II-1965 г.
Формат 60×90^{1/4}. Печ. л. 14,75 Уч.- изд. л. 15,7
Тираж 2600 экз. Т-03161. Изд. № 3729/04. Тип. зак. № 1491.
Темплан НПЛ 1965 г. № 631

Цена 1 р. 10 коп.

Издательство «Наука».
Москва, К-62, Подсосенский пер., 21

2-я типография Издательства «Наука».
Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

62

О П Е Ч А Т К И

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
11	28 св.	физическую	фазическую
109	3 сп.	114%	144%
109	табл. 10, 12 гр., 7 сп.	0	—50
156	20 св.	1957	1958
226	13 св.	Lipisque	Lapisque

1 р. 10 к.