

### О гуморальных факторах в нервной деятельности.

Проф. Д. С. Воряцов. (Казань).

До недавнего времени в науке держались мнения, что деятельность организма управляется двумя принципиально различными способами—нервным, где главную координирующую роль играет центральная нервная система, в химическим. Последний способ регуляции осуществляется главным образом специальными железами, железами внутренней секреции или эндокринными, через посредство специально вырабатываемых веществ, гормонов. Более детальное изучение химической регуляции показало, что она не ограничивается только деятельностью специальных эндокринных желез, но что и другие органы и ткани могут принимать в ней участие либо через посредство продуктов метаболизма (напр., химическая регуляция дыхательного центра), либо особыми веществами, вырабатываемыми различными органами, имеющими главной своей задачей какие-либо другие, а не только лишь координирующие функции (напр., тонкие кишки, вырабатывающие секретин, желудок—гастрин, хромаффинные ткани панкреас и др.). Круг тканей и органов, причастных к химической регуляции, все больше и больше расширялся, в связи с этим были предложены и различные классификации для тех химических веществ, которые принимают участие в этом рода регуляции, как „гормоны“, „парагормоны“, „гормозоны“. Почти все ткани организма оказались в той или иной мере причастными к управлению организмом через посредство тех или иных образующих ими веществ. Даже нервная ткань оказалась причастной к этому делу (надпочечники, гипофиз, хромаффинные тела). Однако, это участие нервной системы в химической регуляции заключалось в том, что нервные элементы в процессе онтогенетического развития утрачивали свои собственно нервные функции, а вместе с тем и свои характерные морфологические особенности, и переходили к другой деятельности—инкреторной. Так что эти факты ни в какой мере не противоречили всеобщему взгляду, противопоставлявшему нервную регуляцию химической, как совершенно особую и принципиально отличную от химической форму координации.

Между тем уже давно в науке были известны факты, которые указывали, что и собственно нервная деятельность может быть связана с химическими влияниями со стороны самой же нервной ткани. Наиболее ярким примером этого является так наз. „паралитическое“ (Клод Бернар) и особенно „антипаралитическое“ (Гейденгайн, Ленглей) слюноотделение. После перерезки *chorda thympani* с одной стороны через сутки подчелюстная железа на этой стороне начинает выделять слюну. Это слюноотделение постепенно усиливается и продолжается около 6 недель. Но наряду с этим появляется спонтанное слюноотделение и на противоположной стороне, где нервы не перерезались, и это „антипаралитическое“ слюноотделение не прекращается после перерезки секреторных нервов. Если „паралитическое“ слюноотделение можно было бы объяснить либо теми раздражениями, которые обуславливаются процессом дегенерации секреторных нервов, или вынадением тормозящих влияний, то „антипа-

ралитическое\* слюноотделение представляло гораздо больше трудности для его объяснения с точки зрения прямого нервного влияния. В 1913 г. Demoor показал, что если слюну, полученную у одной собаки путем электрического раздражения хорды, впрыснуть в кровь другой собаки, то ее слюнные железы начинают выделять слюну. Следовательно, при стимуляции железы через нерв образуются вещества, способные действовать на нее раздражающе. Конечно, эти вещества могут поступать не только на эту же железу, но и в кровь и через посредство крови действовать не только на эту же железу, но и на другие. Впоследствии это и было показано Б. П. Бабкиным, о чем речь будет ниже. Слюнные железы не являлись единичным случаем подобного рода. Были известны и другие примеры такого загадочного влияния со стороны одного органа на другой. Достаточно напомнить так наз. „симпатическую“ передачу некоторых патологических процессов с одного глаза на другой, для предупреждения чего офтальмологи прибегают к удалению заболевшего глаза, чтобы спасти другой.

Плохо укладывалось в рамки прямого нервного влияния также и так наз. „антидромное“ влияние раздражения чувствительных корешков на кровеносные сосуды кожи (Bauhiss). Предположение о том, что чувствительные волокна дают ответвления к кровеносным сосудам кожи и что, следовательно, не только раздражение задних корешков вызывает сосудистую реакцию, но и раздражение кожи после перерезки этих корешков дает такую же реакцию через посредство так наз. „аксонрефлекса“ (Лэнглий), трудно примирить с тем обстоятельством, что эта реакция имеет длинный скрытый период.

Тем не менее до 1921 г. не было строгих прямых доказательств, что нервный импульс приводит соответствующий эффектор в деятельность через посредство химических агентов. Поэтому различные попытки привлечь предположение о химической природе передачи нервных процессов с одного нейрона на другой или с нервного волокна на рабочий орган для объяснения тех сложных физиологических взаимоотношений, которые мы наблюдаем в организме между различными частями центральной нервной системы и между ней и рабочими органами, не имели успеха.

В 1906 г. Howell обратил внимание на зависимость действия вагуса на сердце от состава неорганических солей в крови, а в 1908 г. совместно с Дюком показал, что рингер, протекающий через сердце, обогащается солями калия при раздражении вагуса. Отсюда он заключил, что тормозящее действие вагуса осуществляется через калий. Хотя его точка зрения встретила возражение (Ten Cate), но факт образования особых тормозящих веществ в сердце при раздражении вагуса получил затем широкое подтверждение. Впервые это было показано с полной ясностью немецким фармакологом О. Loewi в 1921 г. Он брал сердце лягушки, навязывал его на штраубовскую канюлю, в которую вводил некоторое количество рингеровского раствора. Если он на этом сердце вызывал торможение раздражением вагуса и после этого брал рингеровский раствор из этого сердца и вводил его опять в это же сердце после того, как оно пришло в норму, то оно теперь уже без всякого раздражения вагуса обнаруживало совершенно ясное торможение, преимущественно отрицательно инотропное влияние, но вместе с тем получалось и совершенно

ясное хронотропное влияние. Это действие тотчас же устраняется атропином, чего не бывает при тормозящем действии калия. В первой же работе он показал, что если агропинизированное сердце под влиянием раздражения вагуса дает усиление и учащение сокращений, то полученный в это время из него рингеровский раствор также вызывает усиление и учащение. Таким образом, в сердце образуются два вещества—одно при раздражении волокон блуждающего нерва, которое вызывает такое же тормозящее действие, как и прямое раздражение вагуса, другое при раздражении симпатических волокон, которое влияет также точно на сердце, как и непосредственное раздражение симпатического нерва сердца. О. Лоewi тщательно дифференцировал эти оба вещества. При слабых раздражениях вагуса у лягушки, где тормозящие и ускоряющие волокна идут к сердцу в одном стволе, получается лишь тормозящее вещество (Vagusstoff), вызывающее в подавляющем большинстве случаев отрицательное инотропное действие. При более сильных раздражениях к тормозящему веществу присоединяется и ускоряющее, симпатическое вещество, так как при этих раздражениях, наряду с волокнами вагуса, приводятся в действие и волокна симпатические. Это ведет к ослаблению тормозящего действия рингеровского раствора, который при этом был в сердце. Наконец, при очень сильных раздражениях может образоваться так много симпатического вещества, что теперь рингер из этого сердца не производит больше тормозящего действия, а, наоборот, усиливает деятельность сердца. Если же исключить участие симпатических волокон отравлением сердца эрготамином (1:20.000 Ergotamin tartrat, фирмы Sandoz), то теперь при раздражении вагуса получается только лишь вагусное вещество и в тем большей концентрации, судя по его действию, чем сильнее и продолжительнее было раздражение вагуса. Вагусное вещество вызывает в сердце все те изменения, которые вызывает и прямое раздражение вагуса, т. е. отрицательно инотропно- и хронотропно. Так же, как и прямое влияние вагуса, действие вагусного вещества целиком устраняется атропином.

Эти исследования О. Лоewi произвели сильное впечатление на физиологов и вызвали большое количество исследований, которые имели своей целью, с одной стороны, проверку результатов О. Лоewi, а с другой—выяснить, каково действие этих веществ, образующихся в сердце на другие органы и ткани, какова природа этих веществ и не образуются ли подобные вещества или другие какие-либо раздражающие или угнетающие вещества в других органах.

Многие исследователи проверяли опыты Лоewi на сердце и почти все их в той или иной мере подтвердили, хотя не все были согласны в том, что образующиеся в сердце при раздражении нервов вещества являются специфическими передатчиками нервных влияний. Капф В. предложил более усовершенствованную методику для наблюдения гуморальной передачи нервных влияний на сердце, которая значительно облегчала этого рода опыты. Самойлов при помощи метода Капф'a показал, что вагусное вещество оказывает такое же влияние на форму электрокардиограммы, как и прямое раздражение вагуса. Ученик Самойлова, Б. Болдырев, показал, что и при изолированном раздражении симпатического нерва в сердце образуется симпатическое вещество, вызывающее симпатический эффект на контрольном сердце, а при изолированном раздражении вагуса (продолговатого мозга лягушки) получается

вагусное вещество. Были предложены и другие методы для надежного наблюдения образования вагусного и симпатического вещества. Главное здесь заключается в том, конечно, чтобы оба эти вещества образовывались, по возможности, по отдельности, так как они взаимно друг друга нейтрализуют, или ослабляются в их действии, и чтобы образовавшееся в одном сердце вещество могло бы достигнуть другого, если бы даже деятельность первого сердца при раздражении, наур., вагуса, совершенно остановилось. Все это показывает, что те авторы, которые не могли подтвердить наблюдений Loewi, допускали в своих опытах те или иные ошибки и что, следовательно, образование в сердце веществ при раздражении сердечных нервов является бесспорным фактом.

Эти вещества, каково бы ни было их происхождение и природа, оказывают характерное и специфическое для них действие не только на сердце, но и на другие органы, иннервируемые соответствующими нервами. Впервые это было показано Brinkman'ом и van Dam'ом. Эти исследователи поставили опыт следующим образом: Рингеровский раствор, протекавший через сердце одной лягушки, направлялся по особой системе трубок в кровеносные сосуды желудка другого животного. Сокращения желудка регистрировались на барабане одновременно с сокращением сердца первого животного. При раздражении вагуса первого животного наряду с тормозящим эффектом на сердце этого животного, наблюдались явные сокращения желудка второго животного, т. е. типичный вагусный эффект для мускулатуры желудка. Этот опыт затем в более совершенной форме повторен Ten Cate с тем же результатом. Подобные результаты были получены затем многими другими исследователями и не только на хладнокровных, но и на теплокровных животных (Lanz, Kütz, Ryland). Так, например, Dusché и Windholz наблюдали гуморальную передачу действия вагуса у теплокровных, связанных друг с другом по Зауэрбруху (парабиоз). Раздражение вагуса у одного животного вызывало вагусный эффект на сердце другого.

Далее появилось много исследований, имевших своей целью выяснить — не имеют ли место аналогичные химические факторы в иннервационном механизме других органов. Loewi и Geiger показали, что экстракты из вполне утомленных раздражением скелетных мышц обнаруживают в 5—10 раз более сильное холинподобное действие на сердце, чем экстракты из нераздраженных мышц. Hess наблюдал, что рингеровский раствор, прошедший через сосуды мышцы лягушки, действует раздражающе на кишку морской свинки и крысы. При длительной перфузии мышцы этого действие пропадает, а при тетанизации оно опять значительно усиливается. Атропин 1:2.000.000 тормозит эти сокращения. Brinkman и Ruiter предприняли следующий опыт: Они ввязывали канюлю в брюшную аорту и брюшную вену одной лягушки. Обе воротные вены почек перевязывались. Другой конец канюли, введенной в брюшную вену, ввязывался затем в брюшную аорту другой лягушки. Через канюлю, введенную в брюшную аорту первого животного, пропускали рингеровский раствор, который протекал по сосудам мускулатуры задних конечностей, мочевого пузыря и стенки клоаки первого животного и затем по тем же самым органам второго животного.

Жидкость пропускалась через первое животное до тех пор (несколько часов), пока из брюшной вены вытекала совершенно прозрачная жидкость.

и затем уже вена этого животного соединялась с артерией второго. Клоака второго животного оставалась все время в покое. Но стоит только пораздражать люмбальное сплетение первого животного и вызвать этим сильное сокращение мышц задних конечностей, как спустя некоторое время (когда жидкость из первого препарата попадет в сосуды другого) клоака второго животного производит сильные сокращения. Когда эти сокращения прекратятся, их вновь можно вызвать раздражением нервов первого препарата. Совершенно ясно, таким образом, что в первом препарате в ответ на раздражение нервов образуется вещество или вещества, действующие раздражающим образом на нервно-мышечный аппарат клоаки второго животного. Finkelshapn пропускал рингер через отрезок кишки кролика. Этот рингер затем омывал другой отрезок кишки и когда в первом отрезке вызывалось торможение его движений раздражением нервов, то и вторая кишка обнаруживала торможение. При повторном раздражении нервов торможение наблюдалось лишь на первой кишке, на второй уже не наблюдалось. Ефедрия тормозит действие и нервов, и получаемого вещества. <sup>1)</sup>

Эти данные, а также аналогичные наблюдения других авторов на других органах, побудили ряд авторов к широким обобщениям относительно иннервационного механизма, в основу которых бралось предположение, что первые окончания не только в гладких мышцах и железах, но и в скелетных мышцах и в центральной нервной системе продуцируют под влиянием приходящих к ним по нервным волокнам импульсов особое вещество, которое уже затем раздражает или угнетает (в зависимости от его характера) подлежащую клетку. Для центральной нервной системы такой взгляд был высказан Шеррингтоном, а для скелетной мышцы Самойловым. Шеррингтон выдвинул предположение, что синапсы в центральной нервной системе продуцируют либо раздражающее (E), либо тормозящее (J) подлежащий нейрон вещество. Этот взгляд был принят и другими исследователями (см. Fulton). Однако, в последнее время Шеррингтон оставил эту химическую точку зрения на процесс возбуждения и торможения в центральной нервной системе, склоняясь к предположению о физико-химической природе этих процессов (см. Eccles и Sherrington).

Прямых доказательств эти теоретические представления не имели, но вероятность их возрастала по мере того, как накоплялись факты относительно гуморальных или, вернее, химических агентов в иннервационных механизмах различных органов. Образование химических веществ, действующих раздражающе или угнетающе на тот же или другие органы при раздражении нервов, сами по себе не говорят еще за то, что эти вещества являются основными посредниками в нормальных физиологических взаимоотношениях между нервом и иннервируемым им органом. Эти вещества могут образоваться, как побочный продукт усиленной деятельности либо нервного окончания, либо самого эффектора. До сих пор остается нерешенным вопрос о месте образования этих веществ, ни о точке приложения их влияния. Но как бы ни решались эти вопросы факт образования таких веществ в организме уже сам по себе представляет громадный интерес и большую важность для правильного понимания координированной деятельности организма в целом.

<sup>1)</sup> См. Frelman, Phillips и Cannon.

Особенно подробно роль гуморальных или химических факторов исследована в отношении, с одной стороны, регуляции хроматофор у разных классов животных, а с другой—в отношении симпатической инверсии внутренних органов высших животных.

Хроматофоры, как эффекторные органы, изменяющие свою форму и состояние под влиянием раздражения, встречаются у моллюсков, разнообразных рыб, амфибий и рептилий. Они имеют различную форму и разную степень сложности. У головоногих моллюсков в их изменении принимают участие гладкие мышцы, которые своим сокращением их растягивают, а при расслаблении мышц они принимают сферическую форму под влиянием эластичности своей оболочки. Другой тип хроматофоров встречается у ракообразных низших позвоночных. Эти хроматофоры представляют собой либо отдельные клетки, либо небольшие группы клеток, протоплазма которых содержит окрашенное вещество. Это вещество под влиянием движения протоплазмы передвигается из центра клетки на периферию либо обратно, и таким образом создается впечатление либо расширения хроматофор либо их сокращения. В других случаях пигментное вещество либо заново образуется, либо разрушается на месте под влиянием раздражений. Передвижение окрашенных частиц чаще встречается у рыб, амфибий и рептилий, а образование и разрушение пигмента—у ракообразных.

Как известно, путем изменения состояния хроматофор обуславливается приспособительная и защитная окраска животных. Если, например, лягушку положить на что-либо белое (напр., белую тарелку), то она через некоторое время приобретает светлую окраску; напротив, на черном фоне она становится темной. Еще лучше это выражено у камбалы. Она не только приспособляет свою окраску к общему фону среды, но и к подробностям окраски ее. Если, например, камбалу положить на поверхность, состоящую из больших чередующихся белых и черных квадратов, то ее кожа через некоторое время покроется крупными черными пятнами на светлом фоне. Если же черные и белые квадратики очень малы, то и пятна на коже камбалы будут мелкие и более или менее равномерно распределены между белыми пятнами (Mast). Хорошо также всем известна способность хамелеона очень быстро и сложным образом менять свою окраску, особенно при возбуждении.

Каков же механизм этих реакций?

Еще Rouchet (1872—76 гг.) показал, что при перерезке нервов у камбалы, идущих к той или иной части тела, особенно если эти нервы содержат симпатические волокна, соответствующая часть тела получает темную окраску и эта окраска в этой части тела уже затем не изменяется или почти не изменяется. Хроматофоры в этой части находятся в состоянии среднего (не максимального) расширения, следовательно, при наличии нервов они могли бы еще больше расширяться. Эти данные Rouchet были затем подтверждены и значительно расширены при более совершенной методике (без повреждения кровеносных сосудов) различными исследователями на различных рыбах (Frisch, Wymann и др.) Деиннервованная часть рыбы не изменяет своей окраски, тогда как остальные части ее тела нормально реагируют на изменение освещения или окраски окружающей среды. Эта реакция у рыб зависит от глаз, так как при закрытии глаз или их экстирпации изменение окраски рыбы на изменение среды пропадает. Но если всю рыбу закрыть, а оставить открытыми только глаза,

то она изменяет свою окраску соответственно окраске среды. Все это ясно указывает на то, что у рыб мы имеем дело с нервным механизмом и регуляции хроматофор, что подтверждено также и гистологическими исследованиями, показавшими, что хроматофоры у рыб богато снабжены перлами (Ballo witz). У некоторых рыб имеется несколько сортов хроматофор, позволяющих им в значительной мере менять свой цвет. Все эти хроматофоры, повидному, управляются центральной нервной системой, и для некоторых форм рыб удалось установить местоположение соответствующего центра в центральной нервной системе. Хроматофоры, или по крайней мере, меланофоры рыб (Giersberg, Smith) имеют двойную иннервацию—симпатическую и парасимпатическую; под влиянием симпатической иннервации они сокращаются, а под влиянием парасимпатической—расширяются. Соответствующим образом влияют на них симпатические и парасимпатические яды (адреналин, эротапин, пилокарпин, холин и др.), но наряду с нервной регуляцией хроматофоры рыб имеют и гуморальную. Так, если рыбе, у которой часть тела денервирована, ввести в кровь адреналин, то хроматофоры сильно сокращаются не только в нормально иннервируемых частях, но и в денервированной. Также точно и под влиянием паркотизадии (эфир) происходит значительное расширение хроматофор и в денервированной, и в нормальной частях (W u s a n).

Совершенно иначе обстоит дело с хроматофорами у амфибий. У них перерезка нервов, идущих к коже, не оказывает влияния на их приспособительную окраску. Напротив, введение гормонов в кровь (адреналин, питуитрин) сильно изменяет их окраску. Ногбен показал, что удаление гипофиза у лягушки ведет ее к побледнению в результате сокращения меланофор и что после этого ее окраска уже не изменяется при изменении освещения или окраски среды. Если головастики, у которого предварительно был экстирпирован гипофиз и который в результате стал светлым, пересадить затем часть гипофиза, то он становится темным. Если бледному животному в результате экстирпации гипофиза впрыснуть экстракт этой железы, то оно темнеет, но это потемнение оказывается временным. Таким образом, хроматофоры амфибий регулируются гуморально—повидному, надпочечники через адреналин приводят их к сокращению, а гипофиз какими-то своим гормоном—к расширению. Однако, в этой реакции все-таки замешана нервная система, так как после удаления глаз или вообще после ослепления животного оно теряет в значительной мере способность менять свою окраску под влиянием среды. Следовательно, свет действует на глаза и вызывает рефлекс через центральную нервную систему на эндокринные железы, и уже через посредство их происходит изменение окраски животного. Этот рефлекс, повидному, может в некоторой мере осуществиться и без участия глаз; вероятно, кожа амфибий содержит фоторецепторы, которые могут отчасти заменять глаз в этой реакции.

У рептилий хроматофоры мало исследованы. Объектом исследования служил главным образом хамелеон. Здесь оказалось, что изменение окраски происходит преимущественно под прямым влиянием нервной системы. Если у хамелеона производить перерезку спинного мозга на различных уровнях (Hogben и Mirvish), то часть его тела позади перерезки становится темной, и ее окраска, в противоположность впереди лежащим частям тела, не изменяется при раздражении передней части головы (гла). Однако, если впрыснуть в кровь адреналин, то это вызывает значительное

побледневшее животного. Следовательно, надо признать, что у рептилий главным регулирующим деятельность хроматофоров механизмом является нервный.

Очень интересные свойства обнаруживают хроматофоры и их регуляция у ракообразных. Здесь имеется большое число различных сортов хроматофоров (по цвету пигмента) у одного и того же животного. В одних случаях пигмент под влиянием того или иного воздействия среды на животное растворяется, выходит из клетки и диффундирует окружающие ткани. В других случаях дело ограничивается лишь сокращением или расширением хроматофора. Во всяком случае ракообразные обладают прекрасно выраженной способностью приспособлять свою окраску к окраске окружающей среды. Эта способность у них пропадает после ослепления. Закрывание одного глаза не влияет на их приспособительную окраску. Но наряду с этим перерезка нервов (первой почки) не нарушает изменения окраски депигментированной части тела (Perkins). В этой части тела окраска так же хорошо изменяется, как и в других частях тела. Повреждение же или перевязка кровеносных сосудов прекращает реакцию хроматофора той части тела, которая снабжалась данными сосудами. Причем гистологическая проверка не обнаруживала нервных волокон в кровеносных сосудах рака. Если взять кровь от темноокрашенного рака и впрыснуть светлору, то кожа последнего на некотором протяжении быстро темнеет (Koller). Таким образом ясно, что у раков хроматофоров регулируются гуморально, но эта регуляция осуществляется через посредство глаз, как это имеет место и у амфибий.

При детальном исследовании этого механизма было найдено, что столон, на котором находится у рака глаз, продуцирует под влиянием, видимо, нервной системы особое вещество, которое через кровь приводит хроматофоры в сокращение. Если ослепленному и в силу этого получившему темную окраску раку впрыснуть в кровь экстракт из глазных столон светлого рака, то уже в течение часа темный рак становится светлым в силу сокращения хроматофоров и остается таким в течение суток, после чего опять темнеет (Perkins). Ряд других опытов с несомненностью показал, что глазной столон у рака действительно продуцирует вещество, вызывающее сокращение хроматофоров. Но что заставляет их расширяться? У одной из креветок Koller нашел, что экстракт из определенной части ее рострума, и именно той, где в личиночной стадии находился глаз, исчезающий потом, вызывает сильную экспансию хроматофоров при впрыскивании его в кровь светлой креветке. Следовательно, мы здесь имеем своего рода железу внутренней секреции, гормон которой был назван „экспансином“ в противоположность „контрактину“—гормону глазного столона. Оба эти гормона имеют полное сходство в общих свойствах с гормонами высших животных, именно—они не разрушаются кипячением, не подвергаются изменению в пищеварительном тракте, сохраняют свое действие при значительном разбавлении (до 100 тысяч раз) и не обладают видовой специфичностью; гормон, полученный от одного вида, действует на животных не только другого вида, но даже другого типа. Именно гормон, полученный из глазного столона креветки, вызывает сокращение меланофоров у рыб (Koller и Meyer).

Итак, мы имеем два типа регуляции хроматофоров у различных животных. У рыб и рептилий и также, по видимому, у моллюсков—нервную, а у амфибий и ракообразных—гуморальную или, вернее, нервно-гумо-



ральную. С эволюционной точки зрения такая принципиальная разница в природе этих механизмов вызывает некоторое недоумение. Как с этой точки зрения понять, что у беспозвоночных мы имеем гуморальный механизм, у низших позвоночных—нервный, а у более высокоорганизованных позвоночных—амфибий—опять гуморальный? Эти соображения, с одной стороны, а с другой—то обстоятельство, что у ракообразных и у амфибий гуморальный механизм тесно связан с участием нервной системы, так как этот механизм приводится в действие при участии не только нервных рещетчатых (глаза), но и железистых образований тоже нервного происхождения (гипофиз и, вероятно, надпочечники), побудили некоторых исследователей поставить вопрос: не является ли нервный механизм у рыб и рептилий в действительности гуморальным? Может быть здесь те нервные импульсы, которые бегут из центральной нервной системы к хроматофорам, ведут к секреции нервными окончаниями каких-то веществ, которые затем уже и приводят хроматофоры в деятельность. Опыты, поставленные в этом направлении, дали положительный ответ на этот вопрос. Мейер брал сыворотку из крови камбалы, которая приобрела темную окраску под влиянием 2-недельного пребывания на темном грунте, и впрыскивал ее светлой камбале. Через пять минут у светлой камбалы появлялась темная окраска в области впрыскивания. Это потемнение усиливалось в течение получаса, после чего оно исчезало. Напротив, впрыскивание сыворотки от светлой камбалы темной вызывало локальное посветление. Впрыскивание же сыворотки светлой камбалы в светлую же или же от темной—темной же не вызывало никаких заметных изменений. Отсюда ясно, что и у камбалы, где механизм регуляции хроматофор, казалось, является чисто нервным, в действительности изменение окраски сопровождается появлением в крови каких-то веществ, действующих раздражающе на хроматофоры. Повидному, у рыб и рептилий нервные элементы, обслуживающие хроматофоры, секретируют эти вещества, но в таком малом количестве, что они могут действовать лишь вблизи места их образования. Тогда различие в механизме регуляции хроматофор у рыбы и рептилий, с одной стороны, и у амфибий и беспозвоночных (ракообразных)—с другой, заключается в том, что в первом случае нервные элементы подходят к клеткам хроматофор, и здесь вблизи их образуются раздражающие вещества, а у амфибий и ракообразных нервные же элементы обособились и специализировались в отношении секреторной лишь деятельности и образуют столь большое количество гормона, что он действует уже на весь организм в целом. Несомненно, что такой взгляд вырос на почве открытия химических агентов в нервной регуляции сердца. Но, с другой стороны, исследования, проведенные и проводящиеся в направлении этого взгляда, дают ряд новых важных доказательств в пользу его.

Особый интерес в этом отношении представляют исследования Саппола и его сотрудников. Этот автор применил для изучения тех изменений в организме животного, которые происходят при эмоциональных возбуждениях и при некоторых других обстоятельствах, животных (кошки) с денервированным сердцем. Предварительно перерезались все нервы, идущие к сердцу, так что этот орган находился в связи с другими частями тела лишь через посредство крови (Саппола и Britton). Такое животное, положенное на одну минуту в особый станок ногами кверху, конечно,

производило ряд усилий, чтобы высвободиться из этого неестественного положения, и при этом частота сердечных сокращений значительно увеличивалась. Это увеличение было особенно велико при паличии денервированных надпочечников. В последнем случае всякое раздражение животного вызывало эту реакцию. Но и после удаления одного надпочечника и денервации другого эта реакция сохранялась, хотя теперь протекала несколько иначе. Именно, а затем скрытый период реакции значительно удлинялся. Частота сокращений начинала постепенно возрастать после минутной борьбы кошки за высвобождение ее из неестественного положения. Через 3—4 минуты частота достигала максимума и после этого постепенно в течение 7—9 минут возвращалась к норме или даже спускалась ниже.

Были предприняты всевозможные попытки открыть причину этого „мистического“ явления. Чрезвычайно обстоятельные опыты (Newton, Zwenner, Саппон) показали, что это ускорение не обуславливается ни изменением кровяного давления, ни повышением температуры тела в результате сокращения мышц, ни выхождением адреналина из денервированного надпочечника или из хромоаффинной ткани, ни ускоряющим веществом из печени, ни каким-либо веществом, продуцируемым поджелудочной железой, либо желудочно-кишечной мукозой или полудунным ганглием (его хромоаффинные клетки), ни участием цитунтарной железы или половых желез, ни деятельностью цитовидной или парацитовидных желез, ни метаболитами, освобождаемыми скелетными мышцами. Этот неизвестный фактор, ускоряющий деятельность денервированного сердца, они назвали „х-фактор“. Но после того, когда они удалили почти всю симпатическую цепочку с двух сторон и перерезали все связи оставшейся симпатической нервной системы с центральной нервной системой, денервированное сердце уже не ускоряло своего ритма после борьбы животного. Следовательно, этот „х-фактор“ вызывается каким-то образом через посредство симпатической нервной системы.

Далее были предприняты исследования для выяснения механизма влияния симпатической нервной системы на ускорение сокращений обезпервленного сердца (Саппон и Васк). У кошки после предварительной денервации сердца, лигатуры надпочечников, разрушения головного и спинного мозга до середины грудного отдела, удаления верхней части грудного отдела симпатической цепочки и перерезки печеночных нервов, раздражение периферического конца перерезанной брюшной симпатической цепочки над крестовым выступом вызывало эрекцию волос на хвосте и вместе с этим повышение кровяного давления и ускорение сердцебиения. Максимум ускорения достигался через 1,5—2 минуты по прекращении раздражения, и через 5—6 минут пульс возвращался к норме. Так как было замечено, что раздражение симпатикуса вызывает ускорение сердца лишь в том случае, когда получается положительная реакция на пилomotorax, то естественно возникло предположение, что эта реакция на сердце связана каким-то образом с симпатической иннервацией гладкой мускулатуры. Для проверки этого предположения были предприняты следующие опыты. Кошка подвергалась предварительной денервации сердца: удаление грудных симпатических цепочек от gangl. stellatum до седьмого или восьмого ребра, перерезка правого вагуса ниже отхождения

ларвинеусы, а также общей сердечной ветви. Правый надпочечник был удален, левый — денервирован (перерезка левых спланхникусов и экстирпация левого верхнего брюшного симпатического ствола), нервы печени перерезаны. Через 7—10 дней, когда животное вполне оправилось после этой операции, оно быстро анестезировалось эфиром (другие наркотики, кроме эфира, и dial мешают выявлению „х-фактора“). Перерезался левый вагус на шее и спинной мозг у основания 7-го грудного позвонка. После этого борьба животного за высвобождение из естественного положения, в которой теперь принимала участие лишь передняя часть, не оказывала никакого влияния на сердце. Теперь у животного обнажался симпатический нерв у корня хвоста или на спинной поверхности каудального конца аорты и нижней полой вены между 6 и 7 люмбалями ганглиями, а для эффектов на гладкой мускулатуре кишек изолировались симпатические волокна, сопровождающие мезентериальные артерии. Центральные связи этих волокон всегда разрушались. Раздражение симпатических стволов при этом методе давало всегда столь же регулярные и надежные результаты, как и эмоциональные раздражения, т. е. частота сердечных сокращений при этом увеличивалась типичным образом. 30 сек. раздражение изолированных нижних абдоминальных симпатических стволов вызывало всегда ускорение пульса в среднем на 13 ударов в минуту. Это ускорение достигало своего максимума через 1—1,5—3—5 мин. по прекращении раздражения, а, примерно, через 7—8 мин. пульс постепенно приходил к норме. Такие же результаты получались при раздражении периферического конца перерезанного спланхникуса на той стороне, где был удален надпочечник у животного с перерезанными почечными нервами. То же самое получалось и при раздражении симпатических волокон, идущих к гладким мышцам матки и мочевого пузыря или толстой кишки.

Если кровообращение в задней половине животного приостанавливалось на 5 минут путем зажатия аорты и нижней полой вены (выше III сегмента) перед раздражением, то ускорение сердца в ответ на раздражение симпатических нервов было незначительным и не увеличивалось после снятия зажима. Повторение раздражения после восстановления нормального кровообращения вызывало обычный эффект. Введение в кровь животному эрготамина или эрготоксина заметно повышало эффект раздражения симпатических нервов, идущих к гладким мышцам, на денервированное сердце, даже если это раздражение не вызывало заметного сокращения мышц (деломоторов).

Раздражение симпатических нервов, производимое вышеописанным методом, кроме того вызывает сокращение кровеносных сосудов, секретцию слюны из денервированной подчелюстной железы; особенно ясно это действие на слюнную железу выступает на фоне слабого действия пилокарпина. Заметного действия на ирис и на движение желудка и кишек этими исследованиями не было обнаружено. Следовательно, при раздражении симпатических волокон, иннервирующих гладкие мышцы, выделяется (мышцами или нервными окончаниями) в кровь адреналино-подобное вещество, которое, передвигаясь с кровью, может оказать свое характерное действие на отдаленные органы животного. Это вещество было названо этими авторами симпатином.

Действие симпатина суммируется с действием адреналина и может быть в значительной мере усилено небольшими дозами кокаина, в особенности это выступает по отношению к кровеносным сосудам, тогда как на денервированном сердце действие кокаина незаметно (Rosenblueth, Schlossberg). Далее оказалось, что хорошим индикатором на появление в крови симпатина является мигательная перепонка глаза кошки. Если предварительно (за 4—8—10 дней) вылучить верхний шейный симпатический ганглий, то чувствительность мышц этой перепонки к симпатину так же, как к адреналину, значительно повышается. Повышение чувствительности к симпатину путем предварительной денервации было замечено и у сердца. Введение кокаина в кровь животного эту чувствительность можно усилить еще раз в 10 (вводить 25 mg солянокислого кокаина на 3,5 кило веса животного). При этих условиях уже сравнительно слабое раздражение симпатикуса при наличии денервированных надпочечников вызывает сокращение м. п., которое оказывается тем сильнее и продолжительнее, чем сильнее раздражение. Такие же сокращения можно вызвать впрыскиванием в кровь адреналина в известных количествах, и таким образом можно проводить количественные сравнения концентрации симпатина в крови по отношению к адреналину. При сенсибилизации указанным способом брюшной симпатической цепочки, вызывающим сокращение пилomotorов на хвосте. Также совершенно ясное сокращение мигательной перепонки получается и в том случае, если раздражение симпатических нервов приводит в сокращение гладкие мышцы кровеносных сосудов задних конечностей (скрытый период 75 сек.). Чем большая масса гладких мышц приводится в действие через симпатические нервы, тем большее количество симпатина образуется, тем сильнее его действие. Печеночные клетки продуцируют значительное количество симпатина при раздражении симпатических нервов печени (двуденальная артерия с ее нервами была крепко перевязана, так что нервы разрушены). В этом случае получается такое сильное сокращение мигательной перепонки, как при раздражении симпатикуса при наличии неповрежденных надпочечников со скрытым периодом гораздо более коротким, чем при раздражении нервов к гладким мышцам, что указывает на то, что этот эффект обуславливается клетками печени, а не гладкими мышцами, находящимися в печени. Такой же эффект получается и в том случае, если в течение 10 дней кровь портальной вены отводилась от печени в нижнюю полую вену.

Симпатин печени действует и на денервированное сердце, как и симпатин гладких мышц. Разница между печеночным и мышечным симпатином, по видимому, лишь количественная. Печеночный симпатин оказывается более деятельным у животных, накормленных мясом (Rosenblueth и Cannon).

Эти опыты, произведенные на кошках, были затем повторены с тем же результатом и на собаках (Rosenblueth, Phillips).

Таким образом, Cannon'ом с сотрудниками с полной очевидностью было показано, что при раздражении различных симпатических нервов, вызывающих положительную реакцию в гладких мышцах, желточных клетках (печень, надпочечники) получается вещество, которое через кровь действует возбуждающе на те, хотя бы и отдаленные органы, на которые действует возбуждающе симпатическая нервная система. Однако,

это вещество не оказывает влияния на те органы, которые симпатической нервной системой тормозятся. Но, как уже указывалось выше, Finkelmann показал химическую передачу тормозящего действия через рингеровский раствор на одного отрезка кишки кролика, заторможенного раздражением идущих к ней нервов, на другой отрезок кишки. Brinkmann von Dam, Laux и Külz показали, что симпатическое вещество сердца действует тормозяще на движение желудка. Valp наблюдая, что жидкость, протекающая через сосуды языка собаки во время раздражения лингвалеса, вызвавшего расслабление гладкой мускулатуры сосудов, оказывает раздражающее действие на мускулатуру кишки у кролика. Ваккил со своими сотрудниками (Gibbs, Skelsoe, Alley, Stuytaly) показали, что при раздражении chorda thymicæ подчелюстной железой выделяется в кровь или протекающую через сосуды железы рингеровскую жидкость какие-то вещества, которые вызывают падение кровяного давления, действуют возбуждающе на спинную железу, усиливают движение кишки и тормозят сердце. В условиях нормального кровообращения у животного они наблюдали при раздражении периферического отрезка chorda thymicæ, на одной стороне, секрецию подчелюстной железы, предварительно денервированной, на другой стороне и наряду с этим — падение кровяного давления. Резенков и Пчелына показали, что при раздражении блуждающего нерва кровь, оттекающая от поджелудочной железы, при введении ее в кровь контрольной собаки или при пропускании через изолированную железу, побуждает железу к секреции, т. е. действует на нее раздражающе. То же им удалось наблюдать и в отношении желудочных желез. Henderson, Коерке и Secker в общем подтвердили эти наблюдения. Кибяков наблюдал, что рингеровская жидкость, протекающая через сосуды задних копечностей во время раздражения задних спинно-мозговых корешков, действует тормозящим образом на кровеносные сосуды, расширяя их. Engelhart при раздражении глазодвигательного нерва вывел, что жидкость передней камеры глаза получает тормозящее влияние на сердце. Следовательно, при раздражении как парасимпатических, так и симпатических нервов получаются также вещества, тормозящие те органы, которые иннервируются симпатической нервной системой. Но только в опытах Brinkmann'a и van Dam'a, Laux'a, Külz'a и Finkelmann'a эти угнетающие вещества были получены при раздражении явно симпатических нервов. Из сопоставления этих данных с данными Саппон'а нужно предположить, что под влиянием раздражения симпатических нервов образуются не одинаковые вещества, а различные вещества в зависимости от того, какие симпатические нервы берутся. Если раздражается такой симпатический нерв, который вызывает положительную реакцию в иннервируемом им органе, то при этом образуется вещество, симпатин, вызывающее и в других органах положительную реакцию, которые возбуждают симпатикосом, но не действующее на тормозимые симп. органы. При раздражении же тормозящих симпатических волокон образуется вещество, действующее лишь на органы, тормозимые симпатической нервной системой и действующее лишь тормозяще.

Этот вопрос подробно был исследован Саппон'ом. Он обратил внимание на то, что адреналин, в противоположность симпатину, действует двойным образом — возбуждающе на положительно иннервируемые симпатикосом

Органы в тормозяще — на трипательно иннервируемые. Разница между симпатичном и адреалином очень хорошо выявляется в их действи на кровеносные сосуды после отравления Эрготамином. После этого отравления адреалина вызывает лишь падение кровяного давления. Симпатич же (раздражение нижней брюшной симпатической цепочки) после начального слабого падения давления вызывает длительное повышение давления. Раздражение печеночного нерва при этих условиях вызывает чистое повышение давления (без предварительного падения). Следовательно, адреалин может вызвать и сокращение и расслабление гладких мышц, а симпатич вызывает только лишь сокращение.

Под влиянием адреалина денервированная мигательная перепонка сокращается, тогда как денервированная небеременная матка расслабляется. Раздражение печеночного нерва вызывает сокращение мигательной перепонки, но матка не расслабляется. Раздражение симпатичуса вызывает не только сокращение сосудов, но и торможение гладких мышц желудочно-пищечного тракта. Интересно, что при раздражении симпатичуса не только сокращается мигательная перепонка, но и тормозится матка. Симпатический нерв, идущий по гепато-дуоденальной артерии, разветвляется на две ветви — одна идет в печень, а другая — в дуоденум. В печени этот нерв вызывает сокращение гладких мышц, а также, повидимому, действуют возбуждающе и на печеночные клетки, в кишке же он тормозит мускулатуру. При раздражении этого нерва в целом мигательная перепонка сокращается, а матка тормозится (оба эффекта, конечно через кровь). Если же ветвь, идущая к кишке, перерезана, то то же раздражение вызывает лишь сокращение мигательной перепонки, а матку уже не тормозит (Саппон и Roseblueth). На основании этих данных Саппон заключил, что имеется два рода симпатича: один возбуждающий, а другой тормозящий. По примеру Шеррингтона, первый он обозначает буквой Е, а второй — J. Дальше мы увидим, что выделяющееся в кровь вещество, при раздражении и тормозящих симпатических волокон и возбуждающих, может быть одно и то же, но не действие их определяется местными условиями.

Таким образом, иннервация разнообразнейших органов связана с образованием каких-то веществ, которые обладают значительным раздражающим действием не только на данный же орган, но их действие через кровь может передаваться на отдаленные органы и приводить их в деятельность или затормаживать в зависимости от характера вещества и природы органа.

*(Продолжение следует).*