

Отдел I. Оригинальные статьи.

Из Физиологической лаборатории (зав. доц. С. А. Щербаков) и Биохимической лаборатории (зав. доц. А. Н. Поляков) Казанского университета.

О роли надпочечных желез в биохимии организма.

II. Влияние болевого раздражения на секрецию надпочечников и сахар крови.

С. А. Щербакова, В. С. Зимницкого, А. А. Вишневого и В. Р. Дмитриева.

(с 4 кривыми).

Чувствительность вообще и один из видов ее — боль играют немаловажное значение в биологии и в частности в клинике. Недаром боли, как симптому, клиницисты посвящают солидные монографии и труды, а хирургия настойчиво стремится удалить это далеко немаловажное препятствие на пути ее прогресса.

Если механика реакции организма в ответ на болевое воздействие, именно механика движения сознательного или бессознательного, хорошо изучена физиологией в виде простой и сложной рефлекторных дуг, то этого нельзя сказать о другом механизме, более тонком, механизме химической перестройки организма под влиянием чувствительного раздражения и тесно связанного с ним психического аффекта. Здесь у нас имеются пока еще не вполне точные и ясные данные.

Действительно, еще в 1911 г. Cannon и De la Paz показали, что психические волнения и аффекты вызывают учащение пульса, повышение кровяного давления и расширение зрачка; далее Cannon и Hoskins нашли, что к этому же ведут и чувствительные раздражения. Эти изменения в организме названные исследователи связывали с повышенной отдачей при этом адреналина надпочечниками. С этого момента состоянию надпочечных желез при психически-болевым воздействию рядом исследователей было уделено очень много внимания в своих работах. Так, Hartmann, McCordock и Loder подтвердили данные Cannon'a и его сотрудников относительно того, что хирургические манипуляции и болевые раздражения вызывают расширение обезнервленной радужки и, следовательно, связаны с повышенной секрецией адреналина, а Hartmann, Werner и Rose отметили, что при этом наступает уменьшение хромоафинной зернистости в надпочечниках. Наконец, целый ряд исследователей (Cannon и Britton, Houssay и Molinelli, Bucciardi, Scarles и др.) получали на обезнервленном сердце при болевом раздражении учащение ритма и повышение кровяного давления, чего не наступало, если у животных перед раздражением выключались надпочечники.

Однако методика, применявшаяся цитированными выше исследователями, все же не являлась достаточно убедительной для сделанных ими

выводов относительно заинтересованности надпочечных желез при болевом воздействии. В самом деле, Н. А. Миславский и С. А. Щербаков доказали, что так называемое парадоксальное расширение зрачка прекрасно получается под влиянием боли и у животных с удаленными надпочечниками. Stewart и Rogoff, собирая кровь из пережатой с обоих концов нижней полой вены в месте впадения в нее люмбальной вены в момент раздражения седалищного нерва фарадическим током и исследуя действие собранной крови на изолированную кишечную петлю, не получили никаких указаний на повышенное в этой крови содержание адреналина. Если мы укажем на эксперименты Gley и Quinquaud, Stewart'a и Rogoff'a, а также и других сторонников гипотезы Gley'a относительно того, что адреналин вообще не имеет физиологического значения в организме, так как разрушается очень быстро в крови, то вопрос о состоянии надпочечников под влиянием болевого раздражения станет для нас очень неясным.

Правда, Tournade и Chabrol на парабивотических собаках с вены югулярно-надпочечниковым анастомозом показали, что болевой фактор, приложенный к донору, вызывает у собаки-рецептора повышение кровяного давления, уменьшение объема селезенки, замедление кишечной перистальтики, сужение сосудов лишенной нервов почки, учащение ритмики сердца и расширение зрачка. Однако даже эти в высшей степени интересные эксперименты не могут окончательно разрешить затронутого нами вопроса.

Значительно больший интерес для нас представляют наблюдения Bulatao и Cannon'a, Cannon'a и Wright'a, Maranon'a, Loewy и Rosenberg, Tournade и Chabrol, Блиновой и др. относительно того, что психические и болевые воздействия вызывают повышение сахара в крови. Мало того, Cimminata показал, что у животных с обезнервленными надпочечниками в продолжение долгого времени болевое раздражение не дает повышения сахара в крови.

Все это целиком укладывается в нашу концепцию о надпочечных железах, как мобилизаторах сахара в организме. Для точного разрешения затронутого нами вопроса мы решили поставить соответствующие эксперименты с целью выяснения, принимают ли участие надпочечные железы в тех изменениях биохимии организма, которые наступают в нем под влиянием болевого воздействия, происходит ли при этом на них передача импульса от центральной нервной системы через их секреторные нервы, т. е. чревные нервы, и, наконец, выделяют ли надпочечники при этом в кровь вещество, повышающее уровень сахара в этой последней.

Для этого мы поставили 4 серии опытов по пяти опытов в каждой серии. Первые три серии ставились нами на кошках, последняя серия на собаках.

1-ая серия. Мы слегка наркотизировали животное английской (хлороформно-эфирно-спиртовой) смесью, производили ему трахеотомию и кураризировали обычным способом (1% раствор кураре 2 к. с.). Затем при искусственном дыхании лапаротомировали его. Сделанный разрез закрывали зажимами, потом отпрепаровывали седалищный нерв, перерезывали его и брали центральный конец нерва на лигатуру. Одновременно в одну из сонных артерий вводилась парафинированная стеклянная канюля с зажимом для периодических взятий из сосуда проб крови. После этого наркоз отменялся, животное закрывалось теплым ковриком и оставалось лежать покойно с час времени. Это являлось необходимым, так как привя-

зывание животного к станку, наркоз и кураризация сами по себе влияют на повышение сахара, а последнее для нас, конечно, при исследовании весьма нежелательно.

Затем через час мы начинали брать очень небольшие пробы крови, выпуская по $\frac{1}{2}$ к. с. ее за раз, и исследовали в ней сахар по методу Hagedorn-Jensen'a в 0,1 к. с. Взятие крови производилось через промежутки времени в 15 мин. в течение $1-1\frac{1}{2}$ час. После этого мы в течение 1 мин. раздражали фарадическим током центральный конец перерезанного седалищного нерва с помощью санного аппарата Du-Bois-Reimond'a при расстоянии спиралей в 100 мм. Кровь у животного бралась непосредственно перед раздражением, затем через 5 минут после него, а в дальнейшем снова через промежутки в $\frac{1}{4}$ часа.

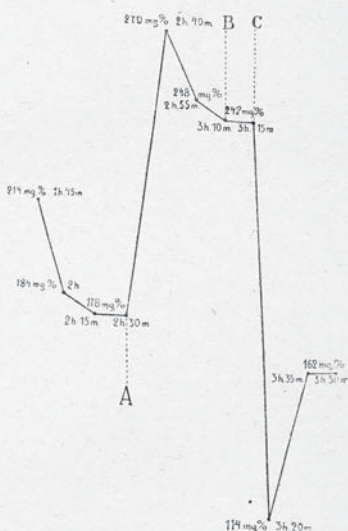
Приблизительно час спустя после раздражения мы снимали зажимы с брюшного разреза и на вены обоих надпочечников накладывали клеммы. Так животное лежало некоторое время, а потом мы снова обычным образом раздражали центральный конец седалищного нерва. Пробы крови собирались как обыкновенно.

Результаты опытов хорошо видны на крив. № 1. У покойно лежащего животного мы имеем постепенное снижение сахара в крови; затем раздражение током центрального конца п. ischiadici вызывает быстрое и сильное повышение сахара крови, постепенно начинающее снижаться. Пережатие надпочечниковых вен способствует этому снижению. И, наконец, повторное раздражение седалищного нерва при сжатых венах, т. е. выключенных надпочечниках, не только не вызывает повышения, а наоборот, способствует снижению сахара крови, постепенно слегка выравнивающемуся.

Таким образом мы можем сделать вывод, что повышение сахара в крови под влиянием раздражения центрального конца седалищного нерва возможно лишь при условии сохранения в организме надпочечных желез; наоборот, при выключении их это воздействие вызывает не повышение, а понижение сахара крови.

Постановка опытов II-ой серии являлась почти аналогичной первой. Только вместо накладывания клемм на надпочечниковые вены мы перерезали чревные нервы с обеих сторон в месте выхода их из-под диафрагмы около надпочечных желез.

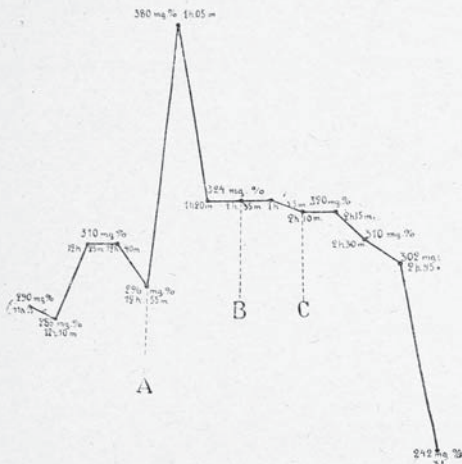
Результаты этих экспериментов представлены на крив. № 2. Снова болевое раздражение центрального конца седалищного нерва при интактных надпочечниках дает резкое повышение сахарной кривой; перерезка чревных нервов способствует падению сахара, а вторичное раздражение центрального конца седалищного нерва (надпочечники обезнervлены) дает вместо повышения сахара его снижение, постепенно слегка вы-



Кривая № 1.

А—раздражение фарадическим током центрального конца перерезанного седалищного нерва. В—наложение клемм на надпочечниковые вены. С—вторичное раздражение центрального конца седалищного нерва фарадическим током (NЗ надпочечниковые вены пережаты).

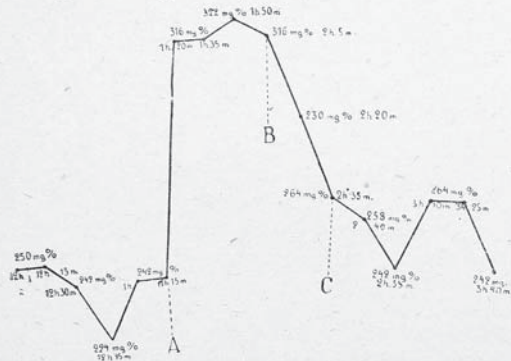
равняющуюся. Отсюда вывод, что повышение сахара в крови в нашем опыте возможно лишь при целости иннервирующих надпочечные железы чревных нервов. Если же она перерезаны, то при этом в первый момент наступает не повышение, а, наоборот, некоторое снижение сахара крови.



Кривая № 2,

А—раздражение фард. током центрального конца перерезанного седалищного нерва. В—перерезка обоих чревных нервов в месте подхода их к надпочечным железам. С—вторичное раздражение центрального конца перерезанного седалищного нерва.

Третья серия опытов являлась комбинированной для подтверждения данных первых двух серий. Именно, после первого раздвращения седящего нерва мы с одной стороны сжимали надпочечниковые вены, а у другого надпочечника перерезали чревный нерв. Результаты этой серии представлены на кривой № 3. Они являются совершенно идентичными данным первых двух серий.



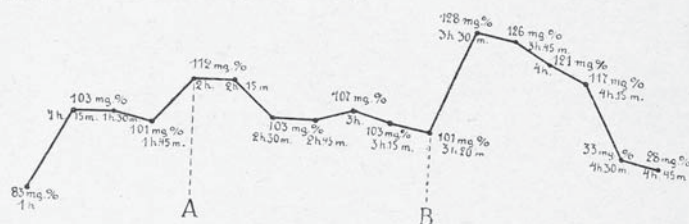
Кривая № 3.

А — раздражение центрального конца перерезанного седалищного нерва фарадическим током. В — перерезка левого брюшного нерва и наложение клемм на вены надпочечника справа. С — вторичное раздражение седалищного нерва.

Наконец, для решения вопроса, выделяет ли надпочечник в момент болевого воздействия на организм в кровь какое-либо вещество, влияющее на уровень сахара в этой последней, мы поступали следующим образом.

Мы брали двух собак — одну по возможности более крупную, другую, наоборот, небольшую. Затем, впрыснув им морфий, 20—30 mg. на кило веса, привязывали их к столу и легко наркотизировали английской смесью. Меньшей собаке вставлялись канюли в сонную артерию и бедренную вену, а крупной — только в бедренную вену. Затем они покойно лежали около часу. После этого из сонной артерии меньшей собаки брались описанным образом пробы крови и в них определялся сахар в течение 1—1½ час.

На крив. № 4 видно, что при этом у меньшей собаки сахар имел тенденцию к постепенному снижению.



Кривая № 4. А — впрыскивание 10 к. с. венозной крови взятой из *v. femoralis* другой собаки в бедренную вену. В — впрыскивание в бедренную вену 10 к. с. венозной крови, взятой у другой собаки из надпочечниковой вены в момент раздражения у нее центрального конца перерезанного седалищного нерва фарадическим током.

Затем по истечении указанного срока мы брали стеклянным шприцем из канюли, вставленной в бедренную вену крупной собаки, 10 к. с. крови и впрыскивали ее в бедренную вену меньшей. При этом падение сахара в крови продолжалось, и венозная кровь не оказывала никакого повышающего влияния. Мы продолжали исследовать сахар в крови у меньшей собаки в течение 1—1½ час. В это время крупной собаке делали лапаротомию, в надпочечниковую вену вставляли парафинированную канюлю и, отпрепаровав седалищный нерв, перерезывали его. Затем, дав животному прийти в себя, раздражали центральный конец нерва обычным образом фарадическим током. Животное при этом начинало рваться и визжать. Начиная от момента раздражения, собирали оттекающую из надпочечниковой вены через канюлю кровь стеклянным шприцем (соединив последний с канюлей резиновой трубкой). Набрав 8—10 к. с. крови, быстро переносили ее и впрыскивали в бедренную вену меньшей собаке, после чего у этой последней уровень сахара в крови сразу повышался.

Таким образом и эти эксперименты с непреложной убедительностью подтверждают нашу основную концепцию о мякотном веществе надпочечных желез, как мобилизаторе сахара в организме. Болевое раздражение вызывает повышение сахара в крови только при условии сохранности в организме надпочечных желез и иннервирующих их чревных нервов. Однако наши выводы были бы неполными, если бы мы не обратили внимания на одно небольшое обстоятельство, именно на то, что при выключенных надпочечниках (см. кривые № 1, 2 и 3) болевое раздражение вызывает не повышение, а падение сахара крови.

Как объяснить это обстоятельство? В самом деле, падение уровня сахара в крови свидетельствует о его переходе из этой последней в ткани. А это возможно лишь при участии инкрета поджелудочной железы — инсулина.

Таким образом мы должны допустить, что при болевом раздражении наряду с рефлексом на надпочечные железы (*via nervi splanchnici*), одновременно имеет место рефлекс и на поджелудочную железу (*via nervi vagi*). Последнее вполне понятно, так как организм есть своего рода весы, все время стремящиеся находиться в равновесии. Приводится в движение один механизм, мобилизующий сахар из углеводного депо в организме — гликогена печени и мышц, одновременно должен прийти в действие и другой механизм, способствующий ассимиляции этого последнего в клетках и тканях. Иначе равновесие химических процессов в организме будет нарушено и перейдет из области нормы уже в пределы патологии, как это имеет место, напр., при сахарном диабете. Что рефлекс на поджелудочную железу идет именно по блуждающему нерву, это понятно, так как морфологическая работа de Castro свидетельствует о том, что островки Langerhans'a иннервируются веточками правого *vagus'a*.

Исследования же Ascher'a и Corral'a, Clarc'a, Zunz и La Bagge, Щербакова и др. показали, что раздражение этого нерва ведет к снижению сахара крови. При intactных надпочечных железах при болевом раздражении мобилизаторный эффект превалирует над ассимиляторным, при выключении же их остается только один ассимиляторный — *via nervi vagi*. Некоторое выравнивание сахара после его резкого падения объясняется, очевидно, работой оставленных в организме хромаффинных паранглиев.

Затем мы должны учесть, что филогенетически у простейших внешнее на них воздействие трансформируется в двигательный акт и лишь у более сложно организованных к этому последнему может присоединяться и психический момент. А как мышечная работа, так и нервная (достаточно вспомнить о богатстве нервных клеток гликогеном) нуждаются в соответствующем энергетическом материале — преимущественно глюкозе. И поэтому для облегчения возможности приведения в действие рефлекторной дуги или целой сети соответствующих рефлекторных дуг должен быть прежде всего приведен в движение рефлекторный механизм, химически обеспечивающий их действие. Именно болевое раздражение по чувствительным нервам передается центральной нервной системе, а эта последняя, наряду с моторным импульсом или психической работой, посылает импульсы по нервным волокнам через продолговатый мозг и передние столбы или серое вещество спинного мозга к передним корешкам этого последнего, выходящим из него на уровне 4 грудного и до 1 поясничного позвонка. Здесь они присоединяются к чревным нервам (Тоугнаде и Chabrol). По этим нервам импульс достигает мякотного вещества надпочечных желез, вызывая усиленную секрецию адреналина, и мобилизует глюкозу в организме из его углеводных депо. Одновременно центральная нервная система посылает импульс через *vagus* на поджелудочную железу, что ведет к усиленной инкреции инсулина и способствует усвоению сахара мышечными и нервными клетками.

Таким образом болевое раздражение приводит в действие указанную нами рефлекторную внутрисекреторную (химическую по своему эффекту в организме) дугу, обеспечивающую организму его ту или иную реакцию.

Выводы: 1) Раздражение фарадическим током седалищного нерва вызывает повышение сахара крови.

2) Повышение сахара в крови получается при этом раздражении лишь при условии сохранения в организме надпочечных желез. Если мы

эти железы перед раздражением выключим (сжатием надпочечниковых вен или перерезкой чревных нервов), то вместо повышения сахара в крови мы будем при болевом раздражении иметь его понижение. Последнее можно объяснить выявлением ассимиляторного эффекта импульса центральной нервной системы на поджелудочную железу на фоне выключенного мобилизаторного эффекта надпочечных желез.

3) Кровь, взятая в момент болевого раздражения из надпочечниковой вены и впрыснутая в достаточном количестве в вену другому животному, вызывает у этого последнего повышение кровяного сахара. Следовательно, при болевом раздражении надпочечные железы выделяют в кровь субстанцию, повышающую уровень сахара в крови.

4) Болевое раздражение, повидимому, приводит в действие внутри-секреторную рефлекторную дугу (*via nervi splanchnici*) на надпочечные железы для мобилизации сахара из углеводных депо организма и *via nervi vagi* на поджелудочную железу для ассимиляции в клетках и тканях поступившего в кровь сахара. Таким образом центральная нервная система, посылая импульсы по этой дуге, обеспечивает организму химическую основу его реакции.

В заключение считаем своим приятным долгом принести благодарность глубокоуважаемому проф. А. В. Фаворскому за сделанные им ценные указания и советы.

Литература. 1) Блинова. Жур. эксп. мед. и биол. 1928, т. I.—2) Миславский и Щербаков. Каз. мед. ж. 1925, № 1.—3) Щербаков. Дмитриев и Пучков. Каз. мед. ж. 1928, № 10.—4) Aschner u. Corral, Dtschr. f. Biol. Bd. 68, 1915.—5) Bucciardi. Цитир. по Ber. f. d. ges. Phys., Bd. 48, H. 9/10.—6) Bulatao a. Cannon. Amer. j. of phys. 1925, V. 72, № 2.—7) Cannon. Americ. journ. of psych. 1922, V. 2, № 1.—8) Cannon a. Britton. Ibid. 1925, V. 72, № 2.—9) Cannon a. de la Paz. Am. j. of phys. 1911, V. 28.—10) Cannon a. Hoskin. Ibid. 1911, V. 29.—11) Cannon a. Wright. Ibid. 1910, V. 29.—12) Cimminata. Цитир. по Ber. f. d. ges. Phys. Bd. 38, H. 5—6.—13) Clark. Journ. of phys., 1924—25, V. 29.—14) de Castro. Tnabajas de lab. invest. biol. Madrid XXI, 1923.—15) Cley. Rev. de medic. 1923, 40, № 4.—16) Gley et Quinquaud. Cpt. rend. d. soc. d. Biol. V. 88, № 15, 1923, V. 91, №№ 31, 33, 1924; V. 92, №№ 3, 5, 10, 15, 1925; V. 93, № 38, 1925.—17) Hartmann. Ibid. 1923, V. 63, № 3.—18) Hartmann, Mc. Cordock a. Loder. Am. j. of phys. 1923, V. 64, № 1.—19) Hartmann, Werner, Rose a. Smith. Am. j. of phys. 1926, V. 78, № 1.—20) Houssay et Molinelli. Cpt. rend. d. l. soc. d. Biol. 1925, V. 93, № 28.—21) Loewi u. Rosenberg. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 56.—22) Maranon. Dtsch. med. Wchschr. 1925, Bd. 45.—23) Scaries. Am. j. of phys. 1923, V. 66, № 2.—24) Stewart a. Rogoff. Ib. 1924, V. 69, № 3.—25) Stewart a. Rogoff. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 20, № 1, 1922; Journ. of pharm. a. exp. therapeut. 19, № 1, 1922; Am. j. of phys. 62, № 1, 1922; 65, № 2, 1923; 69, № 3, 1924; 85, № 2, 1928.—26) Tournade. Journ. med. franç. 14, № 1, 1925; Paris med. № 8. 1926.—27) Tournade et Chabrol. Arch. intern. de Physiol. V. 29, 1927; Cpt. rend. d. Biol. Vol. 88; № 1, 16, 1923; Vol. 92, № 6, 8, 13, 1925; V. 93, № 22, 29, 34, 1925; V. 94, № 16, 1926; Vol. 96, № 13, 1927; Vol. 98, № 4, 1927.—28) Tournade et Chabrol. Cpt. rend. de Biol. 93, № 29, 1925.—29) Zunz et La Barre. Cpt. rend. de Biol. 93, № 29, 1925.