

К вопросу о колебаниях солей крови.

Сообщение I. Колебания концентрации Са при некоторых условиях раздражения.

Пр.-доц. С. А. Щербакова, д-ра В. Р. Дмитриева и студ. А. В. Нибякова.

Классические исследования Лоев'а и его школы выдвинули громадный материал для изучения влияния солей на все процессы, связанные с деятельностью мышц, нервов и желез. Опыты самого Лоев'а на морских животных привели его к выводу, что вещества, находящиеся в т. наз. питательных растворах, мы должны разделить на вещества собственно питательные, идущие на построение клетки, и вещества, играющие защитную роль. К числу последних Лоев относит хлористые соли Na, K, Ca и Mg, отсутствие которых в среде, заключающей живое вещество, влечет за собою физические изменения в протоплазме последних. Защитная роль этих солей (главным образом Na, K и Ca) проявляется лишь тогда, когда они находятся в известном $\%$ отношении друг к другу. Растворы, в которых упомянутые соли содержатся в таких же количествах, как и в морской воде, могут быть разведены в 2 и 3 раза без того, чтобы морские животные, находящиеся в них, сколько-нибудь пострадали. Те же соли, как показал Лоев, имеют столь же важное значение и в процессах роста и развития.

Роль и взаимоотношение этих солей наиболее наглядно видны из следующего опыта Лоев'а: зародыши, вышедшие из яйца *Fundulus*, могут жить и в морской воде, и в дистиллированной; но, если их поместить в раствор NaCl той же концентрации, в какой эта соль находится в морской воде, то животные гибнут; прибавление к раствору CaCl_2 несколько удлиняет жизнь этих животных, но все же они неминуемо погибают. С целью сохранить жизнь животных Лоев прибавил к 100 частям NaCl и 2 ч. CaCl_2 еще 2 части KCl; такой раствор оказался уже достаточным для того, чтобы рыбки жали в течение 10 дней. Такая комбинация солей, по заявлению Лоев'а, является основным ядром всех питательных жидкостей для животных, причем играет роль защитного раствора. Далее Лоев устанавливает, что в основе сокращения мышц лежит замена одновалентных катионов (Na и K) двухвалентными Ca и Mg. На основании своих работ он приходит к выводу, что „нормальные свойства животных тканей, в частности их раздражимость, зависят от присутствия ионов Na, K, Ca и, может быть, Mg в совершенно определенных отношениях друг к другу“.

Rubinstein²⁾ дает точную формулировку явлений антагонизма и синергизма в растворах упомянутых солей. Он дал структурные оормулы,

которые выявляют количественные зависимости между ионами. Имея объектом исследования *Fabricia Sabella Ehr.*, автор устанавливает, что ион Na производит два различных токсических действия; одно из них антагонистически подавляется K , другое, независимо от последнего,— Ca . Он утверждает, что в обычной эквилибрированной смеси может совершенно не наблюдаться антагонизма между K и двувалентными катионами. Далее оказалось, что действие поможет подавляться как Na , так и двувалентными катионами— Ca и Mg .

Из работ Сергиевского³⁾, исследовавшего влияние солей, входящих в раствор *Ringer'a*, на изменения спонтанных сокращений изолированной кишечной пегли (целой и расщепленной по способу *Magnus'a*), мы видим, как тонко и специфично действие различных катионов; так, напр., KCl , понижая тонус и затормаживая сокращения, в то же время увеличивает их амплитуду; Cl_2 , наоборот, давая стимул к деятельности покоящегося препарата, поднимает тонус и учащает сокращения при одновременном уменьшении их амплитуды. Что касается NaCl , то данные автора вполне согласуются с выводами других исследователей (*Loeb*, *Verzar* и *Sranji*, *Abderhalden*, *Goldenberg*, *Winkler*, *Kow*, *Zussana*, *Clark*, *Dall* и т. д.), что эта соль является безусловно необходимой для жизни и спонтанной деятельности препарата.

Биологические исследования над влиянием солей Na , K , Ca и Mg пробудили живой интерес со стороны как физиологов, так и представителей практической медицины. Если мы согласимся со словами *Loeb'a*, „что до сих пор, как наследство отдаленных веков, в виде нашей кровяной жидкости мы носим в себе морскую воду“, то будет вполне понятно, почему весь центр внимания исследователей был направлен на изучение именно этих солей в крови животных. Большинство исследователей в этом вопросе старается выяснить все моменты, влияющие на те или другие колебания в содержании двух кардинальных солей,— Ca и K ,—играющих столь важную роль во многих процессах животной жизни.

С другой стороны ведутся исследования над влияниями, наблюдающимися в результате изменения соотношения в крови ионов Ca и K . Еще *Mac Collum*⁴⁾ установил, что нормальное содержание Ca в крови находится в большой зависимости от функции парашитовидного аппарата,—экстирпация последнего, вызывая тетанию, всегда сопровождается резкой гипокальциемией, введение же полученного *Collip*'ом экстракта этих желез вызывает, наоборот, даже у нормальных животных гиперкальциемию вплоть до смертельного исхода (*Collip*, *Clark* и *Scott*⁵⁾). *Разенков* и *Савич*⁶⁾ путем введения в кровь животного Ca тем самым предупреждали тетанию и другие сопутствующие паратиреоидэктомии явления. По мнению проф. Богомольца⁷⁾ функция парашитовидных желез направлена на приготовление биологически-активных соединений Ca . Такое предположение, по его словам, находит себе подтверждение в опытах *Kruikshank'a*, *Collip'a* и др. По мнению *Zondek'a*⁸⁾ тетания настолько зависит от обеднения организма Ca , сколько от перемещения равновесия электролитов. Он приводит данные *Tisdall'a*, *Kramer'a* и *Howland'a*, где последние при детской тетании наблюдали, наряду с нормальным содержанием Na и Mg , повышенное содержание K и значительно пониженное— Ca .

Приводя наблюдения вышеназванных авторов, *Zondek*, по нашему мнению, не вполне убедительно подтверждает свое положение, так как

наряду с увеличением К мы видим при детской тетании значительное обеднение организма Са, что и может повлечь за собою превалирующее действие первого. Исследования Underhill'a, Frank'a, Gross'a и Cohen'a¹⁰⁾, произведенные на кроликах, говорят за то, что в основе тетании лежит несоответствие в отношении двувалентных катионов к одновалентным, а также, может быть, и несоответствие между собою анионов. С этими исследованиями интересно сопоставить работу Барбаса и Зонной¹¹⁾, которые нашли, что у душевнобольных в периоде маниакального состояния наблюдается падение концентрации Са в крови и одновременно повышение К, при депрессивном же состоянии имеется обратное отношение; при переходе из маниакального состояния в спокойное К понижается, Са повышается, при переходе из депрессивного состояния в нормальное наблюдается обратная картина.

Согласно опытам Лейтеса⁸⁾ количественные колебания Са крови несомненно зависят также и от состояния вегетативной нервной системы. Опыты этого автора с перерезкой и раздражением *n. vagi* (на шее) и *n. sympathici* показывают, что перерезка даже одного блуждающего нерва влечет за собою повышение Са, раздражение же периферического отрезка его вызывает понижение. Раздражение *n. sympathici* служит моментом для увеличения количественного содержания Са.

Изучение влияния катионов на животный организм выяснило, что нет той области в нашем теле, куда-бы не распространялось действие этих ионов. Столь значительное влияние солей крови на многие отравления животного организма, а также несомненная зависимость явлений возбуждения от соотношения этих ионов заставили нас исследовать различные моменты, могущие вызвать те или другие изменения в содержании некоторых солей крови. В настоящем сообщении мы приводим пока лишь данные, касающиеся колебания содержания Са в крови.

Методика. В качестве опытных животных служили нам кошки и в 2 случаях—собаки. Эксперименты приводились в одной серии опытов подэфирно-хлороформным наркозом, в другой—под уретановым (1.0 сухого вещества на кило веса животного, в растворе Ring'er'a, интраперитонеально) и в третьей—на кураризированных животных. В большей части опытов кровь бралась из *art. carotis dext.*, в случаях же, когда требовалась венозная кровь, последняя собиралась из *v. jugularis ext.* Постановка опытов была обычная: животное взвешивалось, привязывалось к станку, у него осторожно отсепаровывались *art. carotis d.*, в центральный конец которой ввязывалась металлическая канюля для собирания крови, затем брался *n. ischiadicus*, который перетягивался лигатурой и перерезывался. Вся операция производилась по возможности безболезненно для животного (легкий наркоз, анестезия). Из добытой крови (5—6 куб. с.) бралась сыворотка, в которой и определялся Са по методу Waag'd'a^(12 и 13). Для ускорения получения сыворотки кровь разливалась по центрифугальным пробиркам, и выжидалось время, когда она свернется, после чего платиновой проволокой или стеклянной палочкой она отслаивалась от стенки сосуда и центрифугировалась в течение $\frac{1}{2}$ часа при 3800 оборотах. При определении Са по способу Waag'd'a требуется микробюретка; не имея таковой в лаборатории, мы сами сконструировали очень простой приборчик, который вполне заменил нам микробюретку. Суть его заключается в следующем: обыкновенная химическая пипетка, емкостью в 1 или 2 куб. с., с делениями в 0.01 куб. с., зажимается в штативе в вертикальном положении; на верхний конец ее надевается резиновая трубка, заканчивающаяся на другом своем конце резиновым баллоном; этот последний помещается между двух пластинок, сближаемых между собою с помощью винта. Если нам требуется наполнить пипетку жидкостью, то мы, сжавши предварительно резиновый баллон вращением винта влево, погружаем открытый, нижний конец пипетки в жидкость и начинаем постепенно отвинчивать винт; жидкость при этом легко и свободно поднимается в пипетку, благодаря образуемому

там разреженному пространству. Вращением винта вправо мы, наоборот, заставляем жидкость вытекать из пипетки. При таком способе очень легко можно брать из пипетки минимальные количества жидкости, вплоть до 0,01 куб. с. Кроме того этот прибор до сих пор оказывает нам неоценимые услуги в тех случаях, где приходится точно отмеривать жидкость при наличии ограниченного ее количества, как, напр., при отмеривании сыворотки крови; вся операция проходит при этом спокойно, под контролем глаза.

Приступая к своим исследованиям, мы сначала поставили своей задачей выяснить, в каких пределах происходят колебания в содержании Са крови у животного при неподвижном состоянии его и в условиях отсутствия внешних раздражений. Для этой цели предварительная операция (введение канюли в артерию, трахеотомия и т. п.) производилась под легким эфирно-хлороформным наркозом: затем выжидалось время, когда животное просыпалось, вслед за чем ему вводилось в вену кураре для полного обездвижения. Спустя некоторое время бралась первая порция крови, затем через 30—40 мин.—вторая и т. д. При этих условиях нами были обнаружены довольно значительные колебания в содержании Са; так, в оп. № 3 в двух порциях крови, взятых с промежутком в 40 мин., мы имели в одной порции 12,4 mgr. на 100 куб. с., в другой—13,4 mgr.

При детальном анализе всех моментов опыта мы нашли, что при постановке наших опытов 1) не были исключены полностью чувствительные раздражения, 2) не было учтено влияние хлороформного наркоза на содержание Са (согласно данным Савина¹⁴) при наркозе веществами, содержащими галовды (хлор), наблюдается падение концентрации Са в крови). Исключивши по возможности полно условия, вызывающие то или иное раздражение, как охлаждение животного, болевые раздражения, наносимые при взятии крови, и т. п., мы добились того, что при спокойном состоянии животного всегда имели перед собою минимальные колебания Са, находившиеся лишь в пределах допустимой ошибки. Так, напр., в оп. № 6 1-я порция крови оказалась содержащею 16,4 mgr., 2-я—17,0 mgr.; в оп. № 25 1-я порция—10,8 mgr., 2-я—10,8 mgr., 3-я—10,6 mgr.; в оп. № 26 1-я порция—8,0, 2-я—8,2 mgr.

Надо отметить, что порции крови нами брались с различными интервалами: в 30—40 мин. и 1 час. Таким образом мы с некоторою вероятностью установили тот факт, что при полном покое животного мы не наблюдаем в сыворотке его крови сколько-нибудь резких колебаний в концентрации Са. Но вместе с тем с первых же опытов мы убедились, что нормальная концентрация Са весьма легко нарушается в зависимости от внешних раздражений.

Следующая серия наших опытов была направлена на выяснение вопроса, в каком направлении мы будем иметь изменения концентрации Са при приложении сильных чувствительных раздражений. С этой целью наши опыты ставились следующим образом: под легким наркозом животное (кошка) привязывалось к станку, у него отсепаховывались art. sagittalis и n. ischiadicus, центральный конец которого брался на лигатуру; выжидалось достаточное время, пока животное окончательно не оправится от наркоза, после чего бралась 1-я порция крови (с соблюдением всех вышеуказанных условий); затем у животного раздражался центральный конец n. ischiadici в течение 2—5 мин. индукционным током при 120 мм. расстояния спиралей санного аппарата D.-B.-R., и спустя 5 минут после раздражения бралась 2-я порция крови.

В результате мы имели резкое понижение содержания Са в порциях, взятых вслед за чувствительным раздражением: в оп. № 12, напр., до раздражения было 17,4 mgr., после раздражения—14,2; в оп. № 14 до раздражения—13,6 mgr., после—12,4; в оп. № 14 б (на другом животном) до раздражения—20,4 mgr., после—19,2; в оп. № 27 до раздражения—15,0 mgr., после—13,8 и т. п. Пониженное содержание Са, вызванное раздражением чувствительного нерва, держалась довольно продолжительное время; так, в оп. № 27 мы имели до раздражения 15 mgr., вслед за раздражением—13,8, через 5 мин.—10,6, а еще через 40 мин.—13,0 mgr. Опыты, поставленные в обратном порядке (1-я порция бралась после раздражения, 2-я—при покое), дали те же результаты: концентрация Са была ниже в порциях крови, взятой вслед за раздражением, и для взятия пробы в состоянии покоя в этих случаях приходилось ждать очень долго, не менее 1—1½ часа.

Имея литературные указания на несомненную зависимость колебаний Са крови от функции некоторых желез внутренней секреции (McC. Collum, Collip, Clark и Scott, Богомолец, Разенков и Савиц, Riddle и Reinhart¹⁵), мы наметили себе дальнейший путь в этом направлении. Экстирпируя щитовидные железы, мы обнаружили, что теперь раздражение чувствительного нерва давало колебания концентрации Са уже в обратную сторону: вместо обычного понижения Са мы видели довольно значительное повышение концентрации его; в оп. № 31 до раздражения, напр., было 9,6 mgr., а спустя 5 мин. после раздражения—11,6 mgr.

Рассматривая колебания концентрации Са при чувствительном раздражении, как явление рефлекторного порядка, мы поставили затем несколько опытов, где раздражение чувствительного нерва производилось при глубоком наркозе животного. При этих условиях мы не обнаружили никаких колебаний; напр., в оп. № 10 мы имели при покое 19,2 mgr., после раздражения—19,4 mgr. Следовательно, парализовав центр, мы тем самым лишили рефлекс.

Желая открыть центростремительный путь, на который могут передаваться возбуждения, переданные с периферии и вызывающие задерживающее действие на продукцию Са, мы прежде всего остановились на п. *laryngeus sup.*, в составе волокон которого, как показал В. М. Соколов (доклад в О-ве Вр. при Каз. У-те 1923 г.) проходят, между прочим, секреторные волокна для щитовидной железы. Действительно, перерезка обоих пп. *laryngei sup.* имела своим последствием явления, подобные тем, которые мы наблюдали при экстирпации щитовидных желез,—чувствительные раздражения вызывали не понижение, а повышение концентрации Са; в оп. № 17, напр., до раздражения мы имели 11,6 mgr., после раздражения—12,6, в оп. № 20 до раздражения 14,2 mgr., после—15,6 mgr. и т. п.

После этого естественно можно было-бы ожидать, что раздражение периферического отрезка п. *laryngei sup.* должно вызывать понижение концентрации Са. Но на деле оказалось обратное: в целом ряде опытов, поставленных в этом направлении, мы нашли, что раздражение периферического конца этого нерва почти всегда имеет своим последствием повышение концентрации Са; напр., в оп. № 19 с 11,4 mgr. концентрация Са дошла после раздражения до 12,4 mgr. В некоторых случаях впрочем раздражение этого нерва оставалось безрезультатным.

Явление повышения Са при раздражении *n. laryngei sup.* плохо вяжется с теми результатами, какие мы получали до сих пор. В самом деле, нами была прослежена большая часть этапов, причем оказалось, что при чувствительном раздражении мы имеем рефлекторную задержку продукции Са; исключения центральной нервной системы, предполагаемого рабочего органа и его центробежного нерва устраняли обычно наблюдаемое явление; между тем непосредственное раздражение центробежного пути давало нам обратный эффект. Но об этом мы скажем несколько ниже, пока же отметим, что все наши опыты протекали довольно гладко до тех пор, пока мы не столкнулись с очень интересным фактом: в случаях, когда мы имели у животного очень низкое содержание Са, чувствительные раздражения давали нам всегда обратное действие, — вместо понижения повышение Са. Так, напр., в оп. № 29 до раздражения мы имели 7,4 мгр., после—3,4; в оп. № 30 до раздражения 8,6 мгр., после—11,6 и т. п. Подобное явление мы можем объяснить с точки зрения данных Riddle'a и Reinhart'a¹⁾, обнаруживших, что у голубей-самок в периоде носки отмечается резкое повышение содержания Са в плазме крови; у самцов же они не могли обнаружить никаких колебаний, связанных с функцией полового аппарата. Но эти авторы констатировали также, что у незрелых голубей наблюдается понижение концентрации Са в зимнее время и повышение ее летом. Подобное наблюдение они ставили в связь с изменением в величине половых и щитовидных желез. Весьма вероятно, что и в наших случаях, где мы имели низкое содержание Са (около 25% наших опытов¹⁾), мы имели животных с временно пониженной функцией половых желез, что отражалось, очевидно, и на функции щитовидного аппарата. Это тем более допустимо, что в данных опытах мы имели при чувствительном раздражении картину, характерную для выключения этих желез, а также для перерезки секреторного нерва.

Интересно отметить, что колебания в концентрации Са в крови, взятой из *art. carotis*, всегда шли у нас параллельно с таковыми же колебаниями в венозной крови (из *v. jugularis ext.*), причем, вопреки заявлению Roger et Binet¹⁶⁾, утверждавших, что артериальная система менее богата Са, нежели венозная, мы во всех случаях, когда брали одновременно кровь из артерии и из вены, в последней обнаруживали меньшее содержание Са; напр., в оп. № 1 в артериальной крови 11,0 мгр., в венозной—10,0; в оп. № 37 (у собаки) в артериальной крови 13,6 мгр., в венозной—12,2 и т. п. Что касается разницы в содержании Са в зависимости от пола животного, то мы получили следующие средние цифры: для кота—12,9 мгр. на 100 куб. с. крови, для кошки—12,6 мгр.

Анализируя результаты наших опытов, мы далеки от намерения делать сейчас какие-либо категорические выводы, но тем не менее невольно напрашивается на мысль следующее объяснение их: при повышенной функции полового аппарата и связанного с ним щитовидного мы, раздражая чувствительный нерв, тем самым вызываем рефлекторное отделение секрета щитовидной железы, который, поступая в кровь, затормаживает работу органа, продуцирующего Са,—паращитовидных желез. Выключение щитовидной железы, а также перезка *n. laryngei sup.*, несущего

¹⁾ Во всех этих случаях наблюдалась резко пониженная свертываемость крови: в некоторых опытах кровь не свертывалась, при стоянии в термостате, в течение 2—3 часов, за каковой период успевали осесть форменные элементы крови.

в себе секреторные волокна для нее, вызывают теперь, при последующем чувствительном раздражении, обратный эффект, который, быть может, является следствием рефлекторного повышения функции паращитовидных желез, не связанных теперь тормозным влиянием щитовидного аппарата. Прямое раздражение п. laryngei sup., усиливая деятельность щитовидных желез, подобным же образом, надо предполагать, влияет и на паращитовидные железы, причем действие на последние превалирует над действием на первую. Кроме того мы можем допустить, что при чувствительном раздражении этого нерва возбуждение может достигать паращитовидных желез и по другому центробежному пути; или же надо предположить, что при чувствительном раздражении мы имеем рефлекторное возбуждение другого органа (напр., гипофиза), продуцирующего Са.

Дальнейшая разработка вопроса о колебаниях солей Са и К в зависимости от инкреторных желез ведется двумя первыми из нас и студентом-медиком И. Р. Бахромеевым.

Выводы: 1) При полном покое животного и при отсутствии внешних раздражений концентрация Са в сыворотке крови остается постоянной.

2) Раздражение чувствительного нерва вызывает двойкий эффект: при высокой и средней концентрации Са, когда можно предполагать, что имеется нормальная функция половых и щитовидных желез, на первый план выступает явление торможения продукции Са, при низкой же концентрации Са—повышение в зависимости от устранения тормозного влияния щитовидных желез (надо думать, мы имеем здесь рефлекторное усиление функции паращитовидных желез).

3) Изменения концентрации Са при чувствительном раздражении являются результатом рефлекторного возбуждения щитовидных и паращитовидных желез, причем действие последних проявляется при чувствительном раздражении лишь на фоне пониженной функции щитовидных желез или отсутствия последних.

4) Прибор, сконструированный авторами, может во многих случаях заменять микробюретку.

Л И Т Е Р А Т У Р А.

- 1) Loebl. Динамика живого вещества. 1910.—2) Rubinstein. Pflüg. Arch., Bd. 214, H. 1/2.—3) Сергневский. Вр. Дело, 1926, № 12—13.—4) Mc. Collum. Цит. по Biedl'ю.—5) Collip, Clark и Scott. Цит. по Богомольцу.—6) Разенков и Савич. Русс. Физ. Ж., 1925, т. VII, в. 1—2.—7) Богомолец. Мед.-Биол. Ж., 1926, вып. I.—8) Лейтес. Acta Med., 1924, вып. 3.—9) Zondek. Болезни эндокринных желез. 1925.—10) Underhill, Franck, Grossu. Cohen. Berichte ü. d. ges. Phys., 1923, Bd. XXIX.—11) Барбас и Зонова. Труды II Съезда Физиол. 1926.—12) Waard. Biochem. Zeit., 1919, Bd. 97, S. 180.—13) Он же. Ibid., S. 186.—14) Савин. Труды II Съезда Физ. 1926.—15) Riddle a. Reinhart. Endocrinology, 1926, vol. X., № 4.—16) Roger et Binet. Presse méd., 1926, № 70.