

К вопросу о механизме периодической деятельности пищеварительного аппарата вне пищеварения.

Прив.-доц. **С. А. Щербакова** и д-ров **Н. В. Пучкова** и **В. Р. Дмитриева**.

О работе пищеварительного аппарата вне периода пищеварения мы имели до 1904 года лишь отдельные, отрывочные указания (Брюно¹⁾, Широких²⁾, Вальтер³⁾, Чешков⁴⁾, Клодницкий⁵⁾, Кацин-ельсон⁶⁾, и лишь с появлением капитального исследования проф. В. Н. Болдырева⁷⁾ этот вопрос послужил темой для всестороннего и широкого изучения. Периодическая деятельность пищеварительного аппарата была установлена на многих животных,—Болдыревым на собаках, Mangold'ом⁸⁾—на галках, Болдыревым⁹⁾—на курах, Болдыревым и Щербаковым¹⁰⁾—на кошках и, наконец, С. Аничковым¹¹⁾—на человеке. По уверению проф. Болдырева такая деятельность свойственна всем животным.

По мере развития столь нового в физиологии вопроса проф. Болдырев, основываясь на исследованиях Соколова¹²⁾, Князева¹³⁾ и Щербакова¹⁴⁾, а также своих наблюдениях, становится на ту точку зрения, что периодическая деятельность не ограничивается одним только пищеварительным аппаратом, а захватывает собою весь животный организм. Уже Соколовым и Князевым, работавшим под руководством проф. Болдырева, были отмечены резкие изменения, происходящие в зависимости от того или иного периода, в крови, а именно, увеличение числа лейкоцитов и протеолитического фермента во время периода деятельности и снижение их в периоде покоя.

Сопоставляя результаты исследований указанных авторов со своими, в которых наблюдалось, что весь „периодический сок“ (панкреатический сок, кишечный и желчь) всасывается целиком в кишечнике, не доходя до слепой кишки, Болдырев придает периодической деятельности громадное значение в процессах ассимиляции и диссимиляции во всем организме: по его мнению ферменты, необходимые клеткам и тканям для указанных целей, доставляются, главным образом, поджелудочной железой во время периодической деятельности. С этим мнением проф. Болдырева согласуется и взгляд Abderhalden'a³²⁾, по которому pancreas является как бы фабрикой, снабжающей ферментами все клетки нашего организма.

Вопрос о механизме периодической деятельности, а именно в части, касающейся секреции кишечного сока, был затронут, далее, Орбели¹⁶⁾ и его сотрудниками, которые нашли, что денервированная кишечная петля сохраняет способность к периодической работе при голодном состоянии животного; перерезка обоих блуждающих нервов на шее также не уничтожает периодической секреции, не изменяя даже ее характера

в смысле продолжительности периодов покоя и секреции и размера последней. На основании многочисленных опытов Орбели приходит к выводу, что в возникновении периодической деятельности, весьма вероятно, лежит нервно-гуморальный механизм.

В настоящее время, благодаря исследованиям Левина¹⁷⁾ и Синельникова¹⁸⁾, можно считать твердо установленным, что периодическая деятельность является результатом гуморального воздействия каких-то веществ крови. Первый из названных авторов приводит результаты своих наблюдений над больным, которому, вследствие непроходимости пищевода, была произведена операция, предложенная проф. В. Н. Шамовым¹⁹⁾, — изоляция отрезка тонкой кишки и включение этого отрезка в кожный лоскут для создания пластическим путем антеторакального пищевода. У оперированного таким образом больного автор установил, что вне периода пищеварения кишечный сок выделяется из отрезка строго по типу „периодической секреции“ Болдырева. Синельников, наблюдая больную, которой была произведена операция Roux (образование пищевода из тонкой кишки), также констатировал периодическую секрецию из отрезка кишки, а кроме того установил периодические сокращения этого отрезка, сопровождавшиеся всякий раз повышением тонуса.

Еще более убедительные опыты, говорящие в пользу гуморального механизма возникновения периодических сокращений, приводят J. J. Farrel и Jog²⁹⁾: произведя операцию изолированного желудочка по Heidenhain'у, они через некоторое время трансплантировали этот „мешок“ в молочную железу и, наблюдая за трансплантатом, обнаружили, что при голодном состоянии животного наступали периодические сокращения стенок „мешка“ параллельно с таковыми же движениями большого желудка. Авторы приходят к выводу, что сокращения желудка при голодном состоянии животного вызываются гуморальным механизмом.

Имея перед собою столь бесспорную картину гуморального воздействия при возникновении периодической деятельности голодающего животного, мы, естественно, должны задать себе вопрос, какие же вещества, циркулирующие в крови, могут принять на себя функцию раздражителей, приводящих в действие весь пищеварительный аппарат, за исключением желудочных желез, и какое значение для организма имеют столь интенсивная работа этого аппарата при голодании, когда, казалось бы, эта работа является лишней тратой энергии. При решении этого вопроса некоторые исследователи пытались установить связь периодических сокращений с различными частями организма, в том числе с некоторыми инкреторными органами. Наиболее интересный материал в этом отношении представлен E. Bulatao и A. Carlson'ом²⁰⁾, которыми было обнаружено, что введение в кровь нормальной собаке (10—15 кило весом), голодавшей 24—48 часов, 40 единиц инсулина имеет своим последствием появление так называемых „голодных“ сокращений желудка, наступающих через 50 минут после введения, т. е. когда содержание сахара крови падает очень низко. Эти сокращения прекращаются при последующем вливании глюкозы (лактоза таким действием не обладает), но затем вновь появляются. Однако мы должны здесь же оговориться, что, просматривая кривые, приводимые авторами, мы не могли заметить никакой периодичности в сокращениях желудка, а имеем лишь непрерывные, частые сокращения; последние не могут быть точно расшифро-

ваны, так как в опытах не приведены данные, касающиеся секреторной деятельности пищеварительных желез.

Далее, К р а т и а н о в ²¹⁾ и Л и б е р ф а р б ²²⁾, вызывая экспериментальный гипертиреоз,—первый у собак, второй у кур,—наблюдали явное влияние гормона щитовидной железы на периодические сокращения. К р а т и а н о в, располагая значительным экспериментальным материалом, устанавливает, что гипертиреоз у одних собак усиливает деятельность „голодного механизма моторного аппарата желудка и кишек“, у других же вызывает диаметрально-противоположное действие. По мнению автора такие противоположные изменения могут быть обусловлены конституциональными особенностями животных. Л и б е р ф а р б также отмечает изменения моторной деятельности пустого зоба птиц при вскармливании щитовидной железой. Эти изменения в общем сводятся к учащению ритма сокращений, беспорядочной изменчивости длительности и амплитуды сокращений, повышению тонической возбудимости зоба и преобладанию активной деятельности над покоем.

Для решения вопроса о механизме периодической деятельности мы пошли другим путем. Исходя из того положения, что периодическая деятельность является в результате гуморального процесса, мы поставили своей целью сначала обнаружить в крови вещества, которые, накапливаясь периодически, способны приводить в действие моторный и секреторный аппараты пищеварительного прибора, а затем, вводя эти вещества в кровь животного, наблюдать их действие. Из литературы нам известно, что, в зависимости от периодической деятельности, в крови наступают следующие изменения: кровь, взятая во время периода работы, содержит большее количество лейкоцитов (С о к о л о в ¹²⁾), в ней увеличивается (до 100%) щелочной резерв (Р а д з и м о в с к а я и В. И в а н о в ²³⁾), и повышается содержание амилазы, липазы, каталазы и протеазы (В. И в а н о в и Б а з и л е в и ч ²⁴⁾); последние авторы могли установить, кроме того, увеличение скорости оседания эритроцитов. Все эти изменения не могут, однако, служить агентами для возникновения моторной и секреторной деятельности пищеварительного аппарата голодающего животного и таким образом не дают нам ключа к разрешению столь важного вопроса.

Переходя к описанию собственных наблюдений, отметим, что первая серия их была проведена на человеке, пищеварительный аппарат которого находился в вполне нормальном состоянии *).

Периодическая деятельность регистрировалась путем записи сокращений желудка, для чего исследуемый натошак (спустя не менее 14 часов после принятия легкой пищи) вводил себе в желудок тонкий резиновый зонд, заканчивающийся небольшим воздушным баллончиком. Наружный конец резиновой трубки соединялся с Т-образной стеклянной трубкой, один конец которой имел воздушное соединение с водяным манометром и далее с регистрирующей капсулой Werden'a, а на другой конец надевалась короткая резиновая трубка с зажимом Mott'a для наддувания введенного в желудок баллончика до определенной степени.

*) Здесь пользуемся случаем выразить нашу дружескую благодарность студенту-медику Казанского университета И в а н у Р о д и о н о в и ч у Б а х р о м е е в у за предоставление себя в качестве объекта исследования и за его товарищескую готовность жертвовать собою ради интереса к работе.

В середине периода работы и спустя 40 минут с начала периода покоя брались порции крови из *v. basillca*. В обеих порциях определялись: содержание кальция (по *Waard'y*^{25, 26}), калия (по *Крамеру*), холина (по *Heesch'y*²⁷) и сахара (по *Hagedorn'y* и *Jensen'y*²⁸).

В результате поставленных таким образом наблюдений мы могли констатировать в крови следующие отклонения, наступавшие, надо сказать, во всех опытах без исключения: в порциях крови, взятых во время периодических сокращений желудка, отмечалось значительное повышение содержания кальция (в среднем на 16,205%), понижение %-ного содержания сахара и крайне резкое повышение холина. Что же касается содержания калия, то в одной половине опытов мы обнаружили его повышение, в другой, наоборот, понижение его во время периода работы. Для примера приводим в нижеследующей таблице цифры, взятые из двух опытов (№№ 2 и 4):

| Опыт № 2 | Период покоя | Период работы. |
|----------|---|---|
| Кальций | 9,8 мг. % | 11,4 мг. % |
| Сахар | 0,082% | 0,031% |
| Холин | Кровь, обработанная по <i>Heesch'y</i> , при разведении в 60 раз <i>Ringer'</i> овским раствором не оказала заметного действия на сердечные сокращения лягушки. | При том же разведении она надолго вызвала остановку сердца. |
| Опыт № 4 | Период покоя | Период работы. |
| Кальций | 9,0 мг. % | 10,8 мг. % |
| Сахар | 0,041% | 0,0155% |
| Холин | Кровь, обработанная по <i>Heesch'y</i> , при разведении в 30 раз <i>Ringer'</i> овским раствором дала лишь пороговое действие на сердце. | При том же разведении она вызвала окончательную остановку сердца. |

Здесь наше внимание было привлечено резким повышением содержания холина в крови, взятой во время периодических сокращений желудка; зная, что холин действует в смысле повышения возбудимости сходно с раздражением парасимпатических нервов (*Frank* и *Isaac*³⁰), мы задались вопросом, не служит ли в данном случае холин, накапливающийся в крови за время периода покоя, источником возникновения периодической деятельности пищеварительного аппарата. С целью выяснить, в какой степени он может играть эту роль, мы перешли ко второй серии наших наблюдений.

Сначала мы поставили 2 ориентировочных острых опыта на кошках, обстановка которых была следующая: животному, голодавшему не менее 15 часов, под уретановым наркозом вскрывалась брюшная полость, в желудок вшивался воздушный резиновый баллончик, соединенный при помощи резиновой трубки с водяным манометром и далее с *Marquy'*евской капсулой; в *v. femoralis* вставлялась стеклянная канюля для

введения испытуемого вещества и другая канюля—в центральный конец зажатой *art. carotis* для собирания крови. Через 15—20 минут по окончании операции, при полном отсутствии сокращений желудка, бралась контрольная порция крови; затем в *v. femoralis* вводилось 0,03 ацетил-холина, после чего бралась вторая порция крови. В той и другой порциях определялось содержание кальция и сахара.

Введение ацетил-холина имело своим последствием очень быстрое появление мощного тонического сокращения желудка, которое довольно скоро сменялось прежним состоянием покоя. Исследование крови показало, что порции, взятые после введения ацетил-холина, содержали меньшее количество кальция и сахара по сравнению с контролем; так, напр., содержание кальция с 14,8 мг. % (до введения) понизилось до 13,6 мг. %, содержание сахара с 0,021% (до введения) пало до 0,014%.

Далее мы перешли к наблюдению над действием холина на хронически оперированных животных. Для опытов нам служили две собаки, из которых одна—„Динка“—имела фистулу желудка, другая—„Рыжий“—фистулы желудка и 12-перстной кишки. Опыты состояли в следующем: животное после предварительного голодания в течение не менее 14 часов ставилось в станок для регистрации периодических сокращений желудка и кроме того, (у „Рыжего“)—для собирания „периодической смеси“, вытекающей во время периодов работы из фистулы 12-перстной кишки. После первого или второго периода сокращений животному вводился подкожно *cholinum muriaticum* или *cholinum chloratum* (фабрики *Merck's*) в количестве 0,15—0,5.

Приводим следующие два опыта, в одном из которых было введено 0,5 холина, в другом же—только 0,15.

I. Собака «Динка». Средняя продолжительность периодов сокращения пустого желудка, выведенная из 47 предыдущих нормальных опытов,—16,8 мин., причем максимальная продолжительность—26 мин., минимальная—11 мин. У животного после 15-часового голодания регистрируются сокращения желудка. Продолжительность I периода работы—19 мин., II—18 мин. Через 10 минут по окончании II периода работы животному введено под кожу 2,5 куб. с. 10% раствора *cholini mur.* Через 10 минут введено еще такое же количество вещества. Всего за 20 минут периода покоя собака получила 0,5 *cholini mur.* Продолжительность III периода работы, наступившего через обычный промежуток времени, была равна 60 минутам.

II. Собака «Рыжий». Средняя продолжительность периодических сокращений желудка—16 мин., среднее количество «периодической смеси», вытекающей из фистулы 12-перстной кишки за время периода работы—21,25 куб. с. У животного после 18-часового голодания регистрируются сокращения пустого желудка и измеряется количество вытекающей смеси. Продолжительность I периода работы—13 мин.; количество периодической смеси равно 22 куб. с. Через 1 час 10 мин. по окончании I периода работы собаке введено под кожу 1,5 куб. с. 10% раствора *cholini chlorati* (0,15). Продолжительность II периода работы—25 мин.; количество периодической смеси—50 куб. с.

В некоторых случаях количество „смеси“ после вливания холина доходило до 80 куб. с. за один период работы.

Для полноты картины действия веществ, накапливающихся в крови за время периода покоя пищеварительного аппарата при голодании, нами предположено было поставить опыты с переливанием крови таким образом, чтобы кровь, взятая от животного, пищеварительный аппарат которого находится в состоянии деятельности, поступала в организм другого, находящегося в периоде покоя, и наоборот; но подобные наблюдения нам пришлось отложить в виду того, что они уже производились (с положи-

тельным результатом) в Физиологической лаборатории Института имени Обуха, о чем любезно сообщил нам проф. И. П. Разенков.

На основании накопленного нами экспериментального материала мы можем до известной степени нарисовать себе следующую картину возникновения периодической деятельности вне пищеварения:

Мы знаем, что в крови животного непрерывно накапливается, среди других продуктов жизнедеятельности клеток, холин, который при нормальном состоянии организма выделяется через экскреторные органы, к числу которых мы можем причислить и пищеварительный аппарат с его железами. При состоянии же вынужденного голодания, когда пищеварительный прибор, за отсутствием прямой своей задачи, должен находиться в бездеятельности, накапливающийся холин является определенной угрозой благополучию организма. Здесь-то к нам и приходит на помощь так называемая периодическая деятельность пищеварительного аппарата. Являясь парасимпатическим ядом, холин, накопившись в крови за время периода покоя пищеварительного аппарата до пороговой концентрации, вызывает к деятельности секреторный и моторный аппараты пищеварительного тракта и, таким образом, сам себе прокладывает путь к экскреции. Наши опыты с введением холина оперированным животным вполне подтверждают наше положение. Правда, мы отнюдь не льстили себя надеждой получить непосредственно вслед за введением холина появление периодических сокращений желудка и секреции пищеварительных желез, так как для подобного действия мы пока еще не знаем пороговой концентрации этого вещества, существующей к моменту начала периодических сокращений, а также всех условий, при которых холин, оказывая свое типичное действие на пищеварительный прибор, избирательно оставляет в состоянии покоя одни лишь желудочные железы; но тем не менее эти эксперименты безусловно доказывают, что, увеличивая концентрацию в крови холина, мы тем самым удлиняем период экскреторной деятельности пищеварительного аппарата, направленной на выведение этого вещества из организма животного.

Из приведенной выше таблицы мы видим, что во время периодов работы наблюдается понижение $\%$ -ного содержания сахара крови; это явление мы можем объяснить действием холина на островки pancreas. Последние, как показал Fernando de Castro³¹), снабжены самостоятельными нервными волокнами, происходящими от n. vagi; таким образом мы вполне можем допустить, что холин, действующий во время периода работы на элементы островков, иннервируемых волокнами n. vagi, способствует усиленному поступлению в кровь инсулина, что и влечет за собою понижение $\%$ -ного содержания сахара. За подобное допущение говорят наши острые опыты с вливанием в кровь ацетил-холина, последствием чего мы всегда имели некоторое понижение содержания сахара, а также опыты с раздражением периферического отрезка правого блуждающего нерва над диафрагмой, в которых мы неизменно получали аналогичный результат.

Относительно механизма увеличения концентрации кальция крови во время периодов работы мы не имеем пока никаких данных, но целесообразность этого явления для нас представляется понятной с точки зрения компенсаторного приспособления организма в целях предупреждения вредного действия холина на сердечный аппарат, так как известно,

что холин не вызывает замедления ритма сердца в том случае, если пропускается в растворе с повышенной концентрацией кальция. С этим вполне согласуются и наши наблюдения над сердечной деятельностью человека, находящегося в состоянии голодания: во время периодических сокращений желудка ритм сердца оставался таким же, каким он был и в периоде покоя.

В заключение мы позволим себе высказать предположение, что, во-первых, периодическая деятельность пищеварительного аппарата вне пищеварения возникает вследствие накопления в крови холина, во вторых, — что на периодическую деятельность пищеварительного аппарата мы должны смотреть, как на экскреторный процесс, направленный на выведение вредных продуктов жизнедеятельности клеток, накапливающихся в крови за время относительного покоя этого аппарата.

Дальнейшие наблюдения в этом направлении производятся одним из нас, С. А. Щербakovым.

Л И Т Е Р А Т У Р А.

- 1) Брюно. Дисс. СПб. 1898.—2) Широких. Днев. IX Съезда рус. ест. и врачей, 1901, № 10.—3) Вальтер. Дисс. СПб.—4) Чешков. Дисс. СПб. 1902.—5) Клодницкий. Дисс. СПб. 1902.—6) Кацнельсон. Норм. и патол. рефлекс. возбужд. слиз. обол. 12-перстной кишки. СПб. 1904.—7) Болдырев. Дисс. СПб. 1904.—8) Mangold.—9) Болдырев. Невр. Вест. т. XXI, вып. 2, 1914.—10) Щербakov. Двигательн. и секреторн. работа пищев. аппарата вне пищевар. при беременности. 1922.—11) Аничков. Невр. Вест., т. XXI, вып. 3, 1914.—12) Соколов. Там же.—13) Князев. Там же.—14) Щербakov. Там же.—15) Болдырев. Периодическая деятельность организма. Петр. 1914.—16) Орбели. Рус. физ. ж., т. V, вып. 4, 5 и 6, 1923.—17) Левин. Тр. II Всесоюз. съезда физиол., 1926, стр. 51.—18) Синельников. Там же.—19) Шамов. Там же.—20) Bulatao and Carlson. Amer. Journ. of phys., vol. 69, 1924.—21) Кратианов. Труды II Съезда физиол., 1926, стр. 84.—22) Радзимовская и Иванов. Тр. I Всеукр. съезда терапевтов, 1926, стр. 255.—23) Иванов и Базилевич. Там же.—24) Waard. Biochem. Zeitschr., 1919, Bd. 97, S. 180.—25) Он же Ibid., S. 186.—26) Heesch. Pflüg. Arch., Bd. 209, S. 779—80.—27) Hagedorn u. Iensen. Bioch. Zeitsch., Bd. 135, H. 1—3.—28) J. J. Farrel and A. C. Jog. Studies on the mobility of the transplanted gastric pouch.—29) E. Frank u. Isaac. Zeitsch. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 7, 1909.—30) Fernando de Castro. Trabajos de labor. investigat. biologic., Madrid, t. XXI, 1923.—31) E. Abderhalden. Deut. med. Woch. № 6, 1914.