

На правах рукописи

П. В. ГЛАЗЫРИНА

**К ВОПРОСУ О КОРКОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ
СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ
СЕНСИБИЛИЗАЦИИ БЕЛКОВЫМ АНТИГЕНОМ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**г. Челябинск
1958 г.**

П. В. ГЛАЗЫРИНА

К ВОПРОСУ О КОРКОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ
СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ
СЕНСИБИЛИЗАЦИИ БЕЛКОВЫМ
АНТИГЕНОМ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

г. Челябинск
1958 г.

В соответствии с общим направлением работы кафедры и по предложению покойного профессора В. М. Василевского нами в настоящей работе была поставлена задача изучить при сенсibilизации изменения в безусловной и условнорефлекторной регуляции деятельности сердца.

В литературе имеются указания на некоторые изменения формы электрокардиограммы сенсibilизированных животных (Меделяновский А., 1954 г.), на повышение чувствительности сердца под влиянием сенсibilизации к таким фармакологическим веществам как морфин, строфантин, эризид (Лазарева Д. Н., 1952, 1954 гг.), но данных о состоянии регуляции сердца при сенсibilизации в доступной нам литературе мы не обнаружили.

В то же время известно, что при анафилактическом шоке со стороны функций сердечно-сосудистой системы наблюдается целый ряд типичных изменений. Поэтому нам казалось интересным проследить, как изменяется регуляция деятельности сердца еще в подготовительный период, в процессе изменения реактивности организма к повторному действию гетерогенного белкового раздражителя.

Для разрешения поставленной задачи (изучение особенностей корковой регуляции сердечной деятельности при сенсibilизации) мы провели опыты на животных с предварительно выработанными положительными и тормозными условными сердечными рефлексам.

Методика исследований

Опыты ставились на собаках в полужвуконепроницаемом помещении. Собаки приучались спокойно лежать в станке в течение 30—40 минут. После того, как у собак угасали реакции на обстановку и они привыкали к определенному положению, приступали к выработке условного рефлекса на нитроглицерин. Нитроглицерин применялся в порошке по 0,4—0,5 мг на 1 кг веса. Условным раздражителем являлся комплекс сигналов, связанных с процедурой высыпания порошка, и прерывистый гудок длительностью в 1 минуту. Ориентировочная реакция на условный раздражитель предварительно угасалась.

Постановка опыта была следующей: через 15 минут после призывания собаки в станке и установившегося постоянного ритма сердечной деятельности по команде «раз» помощник высыпал в рот собаке порошок нитроглицерина. Одновременно включался прерывистый гудок на 1 минуту. Так как тахикардия и изменения электрокардиограммы, наступающие при действии нитроглицерина, заканчивались, как правило, через 7—8 минут, то собака выдержива-

лась в станке после включения условного сигнала около 10—12 минут — до восстановления исходного ритма сердцебиений.

Периодически, через 5—10 подкреплений, в процессе выработки условного рефлекса проверялась реакция на условный сигнал. В таком опыте порошок нитроглицерина заменялся «индифферентным» порошком (порошком, состоящим из муки и сахарной пудры и не влияющим, обычно, на ритм сердечной деятельности).

После выработки прочного положительного условного рефлекса у собак вырабатывалась дифференцировка. Дифференцировочным раздражителем являлся непрерывный гудок длительностью в 1 минуту. Условия его применения были теми же, что и при применении положительного условного сигнала.

Для регистрации сердечной деятельности применялась электрокардиографическая методика; электрокардиограмма записывалась с помощью игольчатых электродов, которые вкалывались подкожно в правую переднюю и левую заднюю лапы. Электрокардиограмма записывалась 3 раза до применения каких-либо раздражителей для определения исходного ритма и через 20, 40, 60 секунд, 1,5, 2 минуты и каждую следующую минуту после дачи раздражителя (нитроглицерина, положительного и тормозного условных раздражителей) до возвращения сердечного ритма к исходному уровню.

Выработав стойкие положительные и тормозные условные сердечные рефлексы и установив исходный фон реакций животного на условные раздражители и нитроглицерин, мы приступили к сенсibilизации собак. Сенсibilизация производилась белком куриного яйца, который вводился подкожно в дозе 0,2 г на 1 кг веса 3 дня подряд. Белок вводился в виде 50-проц. разведения его на физиологическом растворе. Такая же схема сенсibilизации широко использовалась в лаборатории Адо А. Д., а в нашей лаборатории Бурмистровой Т. Д. Об эффективности применяемой дозы белка, о наличии сенсibilизации мы судили по реакции преципитации и по возможности получить шок у собаки при введении разрешающей дозы белка.

В период сенсibilизации прослеживались изменения безусловных и условнорефлекторных реакций сердца на нитроглицерин.

Учитывая литературные данные об изменениях функционального состояния коры головного мозга при сенсibilизации, а также, исходя из анализа результатов собственных исследований корковой регуляции сердечной деятельности на том же фоне, мы считали возможным предположить, что сенсibilизация животных антигеном снижает предел работоспособности корковых клеток. Для экспери-

ментального обоснования этого предположения мы исследовали изменения условных сердечных рефлексов сенсibilизированных собак на фоне действия брома и кофеина. Бром или кофеин давались периодически перед введением чужеродного белка и на высоте сенсibilизации в течение 6-ти дней с недельными перерывами. Подбирались такие дозы этих веществ, которые до сенсibilизации не вызывали существенных изменений в величине положительных и тормозных условных рефлексов.

Опыты поставлены на 11 собаках. На 6 собаках предварительно вырабатывались условные сердечные рефлексы на нитроглицерин и исследовались изменения в условнорефлекторной регуляции деятельности сердца при сенсibilизации. На 4 собаках условные сердечные рефлексы не вырабатывались, у них исследовались в период сенсibilизации реакции только на безусловный раздражитель. На 1 собаке поставлен опыт с анафилактическим шоком.

Результаты исследований

Обычно, нитроглицерин, действуя центрально и местно на сосудистый тонус (Николаев М. П., Закусов В. В.), вызывает расширение сосудов и падение кровяного давления. Это приводит к ослаблению постоянной импульсации с прессорецепторов сосудистых рефлексогенных зон, что вызывает снижение тонуса сердечных ветвей блуждающего нерва (Мейер и Фридрих (Mayer и Friedrich) и, вероятно, некоторое увеличение тонуса симпатических нервов сердца (Доссин (Dossin)). Наступает тахикардия, что выражается на ЭКГ укорочением интервала «R—R» главным образом за счет укорочения времени общей паузы сердца. Скорость проведения импульсов по пучку Гиса увеличивается. Вольтаж зубцов «R» снижается, зубцов «P» — увеличивается; изменения зубца «T» неоднородны, чаще наблюдается снижение высоты его. Степень учащения ритма зависит от применяемой дозы нитроглицерина.

В наших опытах при даче нитроглицерина в дозе 0,4—0,5 мг на 1 кг веса животного ритм сердечных сокращений у собак возрастал в среднем на 70—90 сокращений в 1 мин., что составляло прирост на 71—96 проц. к исходному ритму, принятому за 100. Меньшие дозы нитроглицерина (0,25—0,35 мг на 1 кг веса) соответственно, вызывали менее выраженную тахикардию.

После сенсibilизации у всех собак можно было отметить ряд изменений в реакциях со стороны сердечной деятельности на безусловный раздражитель — нитроглицерин. Эти изменения у боль-

шинства собак носили фазный характер. В начале периода сенсibilизации (с 3—4 дня по 12—17 день) отмечалось снижение величины ответной реакции на нитроглицерин, а на высоте сенсibilизации (с 16—20 по 25—30 день) чувствительность к нитроглицерину повышалась. Особенно отчетливо эти изменения наблюдались у тех собак, у которых не вырабатывались на нитроглицерин условные сердечные рефлексy. У собак с выработанными условными сердечными рефлексами указанные изменения не были столь закономерными.

В качестве примера приводим данные, полученные на собаке «Тобик». У этой собаки в норме применение нитроглицерина вызывало учащение сердечного ритма в среднем на 69 проц. (от 120 до 203 сокращений в 1 мин.). После сенсibilизации в первые же дни реакция на нитроглицерин уменьшилась. Применение той же дозы нитроглицерина на 4-й день после сенсibilизации вызвало учащение ритма сердечной деятельности только на 41 проц. к исходному (со 120 до 169 сокращений в 1 минуту). Такое уменьшение чувствительности к нитроглицерину у «Тобика» наблюдалось в период с 4 по 18 день. С 18 дня после сенсibilизации при даче нитроглицерина наступало более значительное учащение ритма сердечной деятельности — на 98—120 проц. к исходному уровню.

Очень часто наряду с изменением силы ответной реакции на нитроглицерин в период сенсibilизации менялась и длительность ее. Эти изменения длительности реакции на нитроглицерин у некоторых собак наступали раньше чем изменение величины реакции. Иногда реакция на нитроглицерин была не только длительной, но и волнообразной, и учащение ритма сердечных сокращений нередко сменялось значительным урежением сердечного ритма.

Изменения зубцов и интервалов ЭКГ в наших опытах как после сенсibilизации, так и в норме были одинаковыми: высота зубцов «R» и «T», как правило, снижалась, несколько возрастал зубец «P», отмечалось укорочение интервала «P-Q».

Восстановление реакции на нитроглицерин наблюдалось в среднем через 35—40 дней после сенсibilизации.

Реакции на условные раздражители в норме характеризовались следующим: в среднем через 20 секунд после включения условного сигнала наступало учащение ритма сердечной деятельности, изменялась величина зубцов ЭКГ. Так же, как и при действии нитроглицерина, учащение ритма происходило в основном за счет укорочения времени общей паузы. При действии условного сигнала уменьшалась высота зубцов «R», часто наблюдалось уменьшение

высоты зубца «Т» и некоторое увеличение зубцов «Р». Изменение ритма сердечной деятельности и формы ЭКГ при действии условного положительного сигнала были менее выражены, чем при действии нитроглицерина.

Учащение сердечной деятельности при действии условного положительного сигнала в среднем составляло у всех собак 42—52 проц. к исходному ритму, что в абсолютных цифрах составляло, примерно, учащение на 30—42 сокращения в 1 минуту. Учащение продолжалось 7—8 минут.

Дифференцировочный раздражитель вызывал урежение ритма сердечной деятельности на 10—12 сокращений в 1 минуту. Изменений зубцов ЭКГ, как правило, при этом не наблюдалось. Ритм восстанавливался через 6—8 минут.

Парентеральное введение белкового антигена с целью сенсibilизации очень быстро привело к нарушению условнорефлекторной регуляции деятельности сердца. С первых же дней после сенсibilизации наблюдалось растормаживание дифференцировки, реакция на положительный условный раздражитель становилась волнообразной и длительнее обычного. Так, например, у собаки «Читы» на 2-й день после введения гетерогенного белка изменение ритма сердечной деятельности, наступившее при действии положительного условного сигнала, продолжалось в 2 раза дольше обычного. В последующие дни растормозилась дифференцировка. Дифференцировочный сигнал, так же как и условный положительный, стал вызывать учащение ритма сердечной деятельности.

К 7—9 дням после сенсibilизации, а иногда и раньше, отмечалось снижение силы ответной реакции на положительный условный сигнал, двухфазность реакции. В ответ на действие условного раздражителя ритм сердечной деятельности учащался теперь только на 12—17 ударов в 1 минуту вместо обычных 30—42. Еще в момент действия условного раздражителя волна учащения часто сменялась урежением ритма. В отдельные дни после сенсibilизации отмечались ультрапарадоксальные реакции на условные раздражители, когда дифференцировочный раздражитель вызывал положительную реакцию, т. е. учащение ритма сердечной деятельности, а условный положительный раздражитель — тормозную реакцию, т. е. урежение ритма сердечной деятельности.

Возврат к норме условнорефлекторной деятельности сердца наблюдался на 44—48 день после сенсibilизации.

Периодическое применение небольших доз брома снимало характерные для сенсibilизации фазовые изменения в условнорефлекторных реакциях: восстанавливалась расторможенная до то-

го дифференцировка, как правило, нормализовалась реакция и на положительный условный сигнал. Нормализующее влияние бромистых препаратов на условные сердечные рефлексы было хорошо выражено в течение всех периодов бромирования. Так, например, у собаки «Юлы» к 8 дню после сенсibilизации отмечались значительные изменения в условнорефлекторной деятельности — растормаживание дифференцировки, двухфазные реакции на положительный условный сигнал, ультрапарадоксальные реакции. Бромирование, проведенное с 9 по 14 день после сенсibilизации, сняло указанные изменения. Так, на 10 день после сенсibilизации (2 день бромирования) дифференцировка стала полной, реакция на положительный условный сигнал хорошо выраженной. В течение всех 6 дней бромирования у «Юлы» можно было отметить хорошо выраженную положительную реакцию на условный сигнал (учащение ритма сердечной деятельности на 47—86 проц. к исходному уровню) и полную дифференцировку.

Подобные же результаты при бромировании были получены и у второй собаки — «Жанки».

Введение сенсibilизированным собакам кофеина за 30 минут до включения условных раздражителей усиливало изменения в условнорефлекторной регуляции деятельности сердца, наблюдаемые при сенсibilизации. Так, если при сенсibilизации у всех собак ультрапарадоксальные реакции наблюдались только в отдельные дни, то у собак «Пальмы» и «Белки» на фоне действия кофеина всегда отмечались ультрапарадоксальные реакции. У «Пальмы» с 9 по 14 день после сенсibilизации за 30 минут до включения условных раздражителей подкожно вводился кофеин по 0,3 куб. см 10-проц. раствора. В течение всего этого времени наблюдались ультрапарадоксальные отношения в реакциях на условные сигналы: включение положительного условного раздражителя вызывало тормозную реакцию — урежение ритма сердечной деятельности на 18—20 проц. и даже 30 проц. к исходному уровню, а тормозной сигнал вызывал хорошо выраженную устойчивую положительную реакцию — учащение ритма сердцебиений на 22—38 проц. к исходному уровню. Указанные изменения почти всегда повторялись при применении кофеина. Иногда сенсibilизированные животные отвечали на действие условных раздражителей при предварительном введении кофеина только тормозными реакциями.

Периодическое применение брома и кофеина не влияло на сроки восстановления условнорефлекторной деятельности сердца у собак после сенсibilизации. Восстановление наблюдалось у всех собак на 46—50 день после парентерального введения белка.

Обсуждение результатов

Пытаясь объяснить полученные нами изменения в безусловно- и условнорефлекторных реакциях сердца на нитроглицерин и сочетанные с ним раздражители, мы исходили из механизма действия нитроглицерина и имеющихся в литературе данных о функциональном состоянии нервно-рефлекторных аппаратов, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы и данных о реактивности сосудистой стенки и сердца при сенсibilизации животных белковым антигеном.

Исследованиями Адо А. Д. и Ишимовой Л. Г., Гостевой Е. А., Зубаирова Д. М. установлено повышение тонуса сосудодвигательного центра, центра блуждающих нервов после введения чужеродного белка в организм животного. Адо А. Д., Ерзиным М. А., Ишимовой Л. Г., Турбиной Л. Е. обнаружены изменения возбудимости рецепторов различных сосудистых областей тела. Определенным образом перестраивается реактивность и эффекторов — гладкой мускулатуры сосудистой стенки и сердца (Адо А. Д. и Пеньковская Д. Б., Кравченко и Галанова, Лазарева Д. Н.).

Анализируя собственные данные и сопоставляя их с имеющимися сведениями в литературе, мы считаем возможным предположить следующее: Белковые антигены, попадая в организм животного, вызывают в нем состояние сенсibilизации. Одним из проявлений сенсibilизации (наряду с многими другими) является повышение тонуса нервно-рефлекторных аппаратов, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы — сосудодвигательного центра и центров экстракардиальных нервов, в том числе центра блуждающих нервов.

Можно думать, что в первый период после введения гетерогенного белка те же дозы нитроглицерина на фоне нового исходного уровня деятельности центральных регуляторных аппаратов, а именно на фоне повышения их тонуса (повышения состояния возбуждения) окажутся недостаточными для того, чтобы вызвать такую же по силе реакцию, что и в норме. Поэтому тахикардия, наступающая при даче нитроглицерина, уменьшается.

В дальнейшем величина безусловной реакции со стороны сердца на нитроглицерин возрастает. Это изменение реакции может быть связано с тем, что по мере развития сенсibilизации состояние возбуждения центральных звеньев рефлекторных аппаратов сердечно-сосудистой системы резко нарастает. Теперь эффект от тех же доз нитроглицерина, что и в норме, может выразиться в полном торможении деятельности сосудодвигательного центра (типа пессии-

му), в резком расширении сосудов и поэтому в более выраженной и длительной тахикардии. Кроме того, увеличению реакции на нитроглицерин на высоте сенсibilизации может способствовать и повышение реактивности гладкой мускулатуры сосудов, а, как известно, нитроглицерин обладает не только центральным, но и местным действием на сосудистую стенку.

Рефлекс на сердце при расширении сосудов под влиянием нитроглицерина в определенной мере будет зависеть также и от возбудимости рецепторного аппарата рефлексогенных сосудистых зон, а, судя по данным Адо А. Д., Ерзина М. А., Ишимовой Л. Г., возбудимость рецепторов сосудистых рефлексогенных зон под влиянием различных раздражителей к 18—25 дню после сенсibilизации увеличивается.

Наши толкования относительно механизма наблюдаемых нами изменений безусловной реакции на нитроглицерин при сенсibilизации являются сугубо предположительными. Для полного объяснения всех наблюдаемых особенностей безусловных реакций сердца сенсibilизированных животных необходимо поставить целый ряд новых экспериментов.

Касаясь изменений в положительных и тормозных условных сердечных рефlekсах можно предположить, что белковые антигены влияют на функциональное состояние коры больших полушарий головного мозга. В коре головного мозга сенсibilизированных животных при действии условных раздражителей развивается состояние запредельного торможения разной глубины и распространенности.

Изменения условнорефлекторной деятельности животных при развитии запредельного торможения подробно изучалось в лаборатории И. П. Павлова его учениками (Майоров Ф. П., Рикман В. В., Петрова М. К., Павлова А. М.). Ими установлено, что при развитии запредельного торможения в коре головного мозга происходит падение величины условных рефlekсов, наблюдаются уравнивательные, парадоксальные, ультрапарадоксальные реакции на условные раздражители.

В наших исследованиях мы также отмечаем снижение величины условных сердечных рефlekсов, двухфазные реакции на положительный условный раздражитель (возбуждение с последующим торможением) и ультрапарадоксальные реакции, т. е. те изменения, которые свидетельствуют о переходе клеток коры головного мозга сенсibilизированного животного при действии условных раздражителей в состояние торможения.

Подтверждением правильности нашего предположения относительно характера изменений функционального состояния коры головного мозга при сенсibilизации на наш взгляд являются опыты с нормализацией корковых функций путем бромирования и усилением имеющихся изменений этих функций при введении сенсibilизированному животному даже небольших доз кофеина.

Заканчивая изложение результатов исследований, мы приходим к выводу, что сенсibilизация животных приводит к снижению предела работоспособности нервных клеток коры больших полушарий головного мозга, поэтому условные раздражители становятся запретными и вызывают развитие тормозного процесса разной глубины. Нарушение нормальных соотношений между возбуждательным и тормозным процессами в коре головного мозга вызывает нарушение корковой регуляции функций внутренних органов (сердца в нашем случае), что необходимо учитывать.

В ы в о д ы:

1. Сенсibilизация животных белковым антигеном вызывает изменения в корковой регуляции деятельности сердца, что выражается в фазовых изменениях реакций сердца на положительные и тормозные условные раздражители.

2. Периодическое бромирование сенсibilизированных животных восстанавливает корковую регуляцию деятельности сердца.

3. Периодическое применение кофеина в малых дозах вызывает у сенсibilизированных животных углубление изменений условно-рефлекторной регуляции деятельности сердца.

4. Восстановление корковой регуляции сердечной деятельности у сенсibilизированных животных протекает волнообразно и наступает через 44—48 дней после парентерального введения чужеродного белка.

5. Изменения корковой регуляции деятельности сердца у сенсibilизированных животных отражают нарушения динамики основных нервных процессов в нервных клетках коры больших полушарий головного мозга.

6. Сенсibilизация животных вызывает изменения и безусловных реакций сердца на раздражители. Безусловнорефлекторные реакции становятся длительными и волнообразными. Величина реакции на высоте сенсibilизации значительно возрастает.

7. Изменения в безусловной и условнорефлекторной регуляции деятельности сердца при сенсibilизации животных отражают об-

щие закономерности реакций живых тканей на раздражение, т. е. закономерности парабиотического процесса.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах: 1. Условные и безусловные сердечные рефлексы при сенсibilизации. Тезисы докл. I-й Уральской конфер. физиол., биохим. и фармак., Свердловск, 1956 г., стр. 14—15.

2. К вопросу о корковой регуляции сердечной деятельности при сенсibilизации., Сб. трудов Челябинского мед. ин-та. Челябинск, 1957 г., стр. 31—43.

3. Условные сердечные рефлексы при сенсibilизации на фоне действия брома и кофеина., Материалы науч. конфер. ин-та, посвящ. 40-летию Октябрьской социал. револ., Челябинск, 1958 г., стр. 23—24.